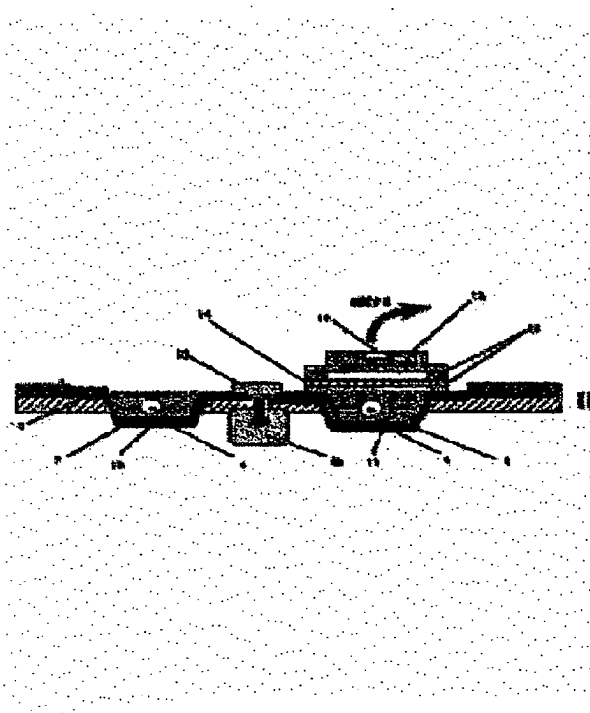


**IONTOPHORESIS DEVICE****Publication number:** JP11239621**Publication date:** 1999-09-07**Inventor:** KOGA NOBUHIRO; MAEDA HIROYUKI; KURIBAYASHI MITSURU; HIGO SHIGETO**Applicant:** HISAMITSU PHARMACEUTICAL CO**Classification:**- international: **A61N1/04; A61N1/30; A61N1/04; A61N1/30; (IPC1-7): A61N1/30; A61N1/04**- European: **A61N1/30B****Application number:** JP19980060423 19980225**Priority number(s):** JP19980060423 19980225**Also published as:**

EP1059097 (A1)  
 WO9943382 (A)  
 US6654635 (B1)  
 CN1293581 (A)

**Report a data error he****Abstract of JP11239621**

**PROBLEM TO BE SOLVED:** To provide an iontophoresis device capable of guaranteeing long-term stability of medicines with easy assembling operation at applying time. **SOLUTION:** A donor electrode printing part 6 is disposed in one side of a backing layer 4 and a reference electrode printing part 7 is disposed in the other side. Both electrode printing parts 6, 7 are connected to an electric current transmitting part 1a by a connector 1d. A medicine holding film 14 is removably joined to the medicine dissolving part 11. Pressure sensitive adhesive layers 13 are arranged on the medicine holding film 14. A cup-shaped molded protective cover 12 having a medicine imparting hole 16 is formed on the skin side adhesive layer 13. At using time, the cup-shaped molded protective cover 12 is peeled off to expose the medicine holding part 14. A device is stuck to the skin in this state. An iontophoresis device is driven by turning on a power source of an electric current transmitting part.

Data supplied from the **esp@cenet** database - Worldwide

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平11-239621

(43) 公開日 平成11年(1999) 9月7日

(51) Int.Cl.<sup>6</sup>A 6 1 N 1/30  
1/04

識別記号

F I

A 6 1 N 1/30  
1/04

審査請求 未請求 請求項の数19 F D (全 24 頁)

(21) 出願番号 特願平10-60423  
(22) 出願日 平成10年(1998) 2月25日(71) 出願人 000160522  
久光製薬株式会社  
佐賀県鳥栖市田代大官町408番地  
(72) 発明者 古賀 伸裕  
茨城県つくば市観音台1-25-11 久光製  
薬株式会社筑波研究所内  
(72) 発明者 前田 浩幸  
茨城県つくば市観音台1-25-11 久光製  
薬株式会社筑波研究所内  
(72) 発明者 栗林 満  
茨城県つくば市観音台1-25-11 久光製  
薬株式会社筑波研究所内  
(74) 代理人 弁理士 田中 清 (外1名)

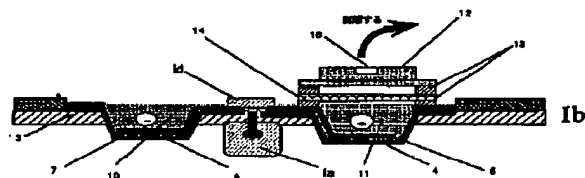
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 イオントフォレーシス装置

(57) 【要約】

【課題】 薬物の長期安定性を保証でき、しかも適用時の組み立て操作が容易なイオントフォレーシス装置を提供する。

【解決手段】 バッキング層4の一方にはドナー電極印刷部6が配置され、他方にはリファレンス電極印刷部7が配置される。両電極印刷部6、7はコネクタ1dにより電流発信部1aに接続される。薬物溶解部11には、薬物保持膜14が取り外し可能に接合される。薬物保持膜14には粘着層13が設けられる。皮膚側の粘着層13には、薬液付与用の穴16を有するカップ状成型保護カバー12が配置されている。使用時には、カップ状成型保護カバー12が剥離され、薬物保持部14が露出する。この状態で装置が皮膚に貼付される。そして電流発信部の電源をオンすることにより、イオントフォレーシス装置が駆動される。



(2)

特開平11-239621

2

## 【特許請求の範囲】

【請求項1】 用時に薬物部と薬物溶解部を接触させて、前記薬物部に保持されている薬物を投与するイオントフォレーシス装置であって、前記薬物部が、薬物を担持する薬物保持体と前記薬物保持体の表裏を保護するカバーとを備え、前記薬物保持体及びカバーの少なくとも一方に位置合わせ用の成型加工を施したことを特徴とするイオントフォレーシス装置。

【請求項2】 前記カバーのうち少なくとも一方が、カップ状に成型加工されたことを特徴とする請求項1記載のイオントフォレーシス装置。

【請求項3】 前記薬物保持体が、高分子多孔質膜であることを特徴とする請求項1又は2記載のイオントフォレーシス装置。

【請求項4】 前記薬物保持体が、薬物溶液を付与したのち乾燥することによって得られるものであることを特徴とする請求項1乃至3のいずれかに記載のイオントフォレーシス装置。

【請求項5】 前記カバーの一方が、薬物溶液を付与する為の穴を有することを特徴とする請求項1乃至4のいずれかに記載のイオントフォレーシス装置。

【請求項6】 前記カバーのうち少なくとも一方がシリコンコーティングされていることを特徴とする請求項1乃至5のいずれかに記載のイオントフォレーシス装置。

【請求項7】 薬物保持体の表裏周辺部に接着層が設けられたことを特徴とする請求項1乃至6のいずれかに記載のイオントフォレーシス装置。

【請求項8】 前記薬物部と薬物溶解部の位置合わせのための付加的構造を具備したことを特徴とする請求項1乃至7のいずれかに記載のイオントフォレーシス装置。

【請求項9】 前記付加的構造は、前記薬物部及び薬物溶解部の少なくとも一方の周辺部に設けられた位置合わせ用の穴であることを特徴とする請求項8記載のイオントフォレーシス装置。

【請求項10】 前記付加的構造は、前記薬物溶解部の離型カバーの一部に設けられた前記薬物部と接合可能な穴であることを特徴とする請求項8記載のイオントフォレーシス装置。

【請求項11】 薬物溶解部の周辺部に凹型または凸型の枠が設けられており、前記枠へ薬物部のカップ部を組み込むことによって薬物溶解部と薬物部との位置合わせを行うことを特徴とする請求項8記載のイオントフォレーシス装置。

【請求項12】 薬物部の周辺部が凹型または凸型に成型処理されており、薬物溶解部には、符合する位置に凹型または凸型の成型処理部が設けられており、前記薬物部と薬物溶解部との凹凸部を組み合わせることによって位置合わせを行うことを特徴とする請求項8記載のイオントフォレーシス装置。

【請求項13】 薬物部のカップ部が成型処理されてお

り、前記カップ部を上側から押さえることによって、前記薬物溶解部と薬物部の位置合わせを行うことを特徴とする請求項8記載のイオントフォレーシス装置。

【請求項14】 薬物を保持する薬物保持体と、前記薬物保持体の少なくとも一方の面に前記薬物保持体と非接触の状態で配置されたカバーとを有することを特徴とする薬物ユニット。

【請求項15】 周辺部に位置合わせ用加工部を有することを特徴とする請求項14記載の薬物ユニット。

【請求項16】 前記カバーは、カップ状の形状を有することを特徴とする請求項14記載の薬物ユニット。

【請求項17】 前記カップ状カバーは、薬物付与用の開口を有することを特徴とする請求項16記載の薬物ユニット。

【請求項18】 薬物溶解部を備える電極部と、薬物を保持する薬物保持体及び前記薬物保持体の少なくとも一方の面に前記薬物保持体と非接触の状態で配置されたカバーを有する薬物部とを具備し、前記薬物部が前記電極部と分離収納されていることを特徴とするイオントフォレーシス装置キット。

【請求項19】 前記電極部と薬物部は、それぞれ積層のための位置合わせ加工が施されていることを特徴とする請求項18記載のイオントフォレーシス装置キット。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、経皮及び経粘膜適用の治療に対して好適なイオントフォレーシス装置に関する。

【0002】

【従来の技術】近年、外用製剤分野では種々の剤型が開発され、その関心が次第に高まりつつある。その理由は、皮膚や粘膜から局所性または全身性にその薬理作用を期待する薬物を投与した場合、薬効の持続性が期待できること、薬物の吸収速度の調節が容易であり投与過剰による副作用の防止が可能なこと、経口投与に見られるような肝臓による初回通過効果による代謝の影響等が少なく薬物の有効利用が可能であること、肝臓障害等を伴う薬物でも比較的安全に投与できること等の利点を有する為である。

【0003】しかし、正常な皮膚は当然、外界からの刺激に対する保護作用を有するため、薬物の吸収・透過は比較的困難なものとなっている。従って、薬物を外用剤の剤型で投与しても、目的とする薬効を充分発現するのに必要な薬物量が、容易に皮膚吸収され難いのが現状である。

【0004】また、皮膚以外の生体膜からの吸収経路、例えば経口、直腸、口腔、鼻、舌下等の投与法においても、薬物によっては、それに関わる生体膜を透過もしくは透過し難く、バイオアベイラビリティの低い薬物が数多く見られる。

(3)

特開平11-239621

3

4

【0005】従って、皮膚及びその他の生体膜に対する浸透・透過・吸収を十分に高めて、薬理効果を示し、かつそれ自身の局所毒性や全身毒性等が少ない、有用性及び安全性の高い吸収促進方法が望まれている。

【0006】現在、吸収促進方法には吸収促進剤を用いる化学的促進法と、イオントフォレーシスやフォノフォレーシスを用いた物理的促進法があるが、近年になりイオントフォレーシスがにわかに注目され、上記の問題を解決できる投与方法として期待されている。イオントフォレーシスは、皮膚または粘膜に電圧を印加し、電気的にイオン性薬物を泳動し、皮膚または粘膜から薬物投与するものである。

【0007】一般的に、イオントフォレーシス装置は、薬剤を貯蔵するための層と電極とを組み合わせた構造を有する。薬剤を貯蔵するための層には、薬効成分の体内血中濃度を一定時間維持する目的で、あらかじめ設計された量の薬効成分の他に、薬効維持のため種々の添加剤が必要に応じて封入されている。また電極としては、陽極と陰極の2つのイオントフォレーシス用電極を備えており、これを互いに一定間隔だけ離して皮膚に貼着し、電流発生器の発生した電流をこの電極に導くことによって、本装置による治療が実施されるように構成されている。

【0008】この種のイオントフォレーシス装置は、例えば特開昭62-268569号公報、特開平2-131779号公報、特開平3-268769号公報、特開平3-45271号公報、特表平3-504343号公報、特表平3-504813号公報等に開示されている。

【0009】しかしながら、これらのイオントフォレーシス装置は、水中での安定性に問題がある薬物（生理活性ペプチド類等）を使用する場合には、経時での薬物の分解による設定薬物量の減少が懸念される。更に、薬物を高濃度で投与したい場合には、保存中に薬物希釈が起るおそれがある。

【0010】また、イオントフォレーシスによるペプチド系薬物の経皮吸収の場合、薬物保持環境を薬物の等電点よりも酸性側もしくは塩基性側に設定することが通常である。この為、生理活性物質の薬理効果の発現補助を目的として含有される添加剤の安定性に大きな影響を与え、薬理効果が低下するおそれもある。

【0011】更に、生理活性ペプチド類等を溶解状態で保存した場合は、製剤を構成する部材の周辺部位への吸着が発生し、所定の濃度を長期間安定に保存することは、非常に困難であることが認識されている。

【0012】その他の問題として、薬物を溶解状態で含有する導電層が、通電直後の電極に直接接触して存在するように構成された装置においては、通電時に薬物が電極表面で電気的に分解することが報告されており、分解薬物の体内吸収による人体への影響も懸念される。

【0013】

【発明が解決しようとする課題】このような問題を解決すべく、これまで数多くの提案がなされてきた。例えば、特開昭63-102768号公報、米国特許5310404号には、水または電解質溶液を封入したカプセルまたはポーチを電極構造の上部に配置し、用時にカプセルまたはポーチを破壊して薬物保持層を含浸させる方法が提案されている。しかし、この方法は、薬物を安定な状態（乾燥）で保存できる点では優れているものの、薬物保持層全体に水分を均一に浸透させるのに時間がかかりすぎ、また薬物の希釈による薬効の低下が生じる可能性があり、十分とは言えない。

【0014】また、特許第2542792号公報には、薬物保持層と電解質を含む電極層とが分離した状態で別々のコンパートメント内に配置され、適用時にヒンジ構造にある2つのコンパートメントを折り合わせることで活性化する方法が開示されている。しかし、この方法は、薬物の長期安定性の面からは向上が見られるが、活性化時に剝離カバーと薬物保持部とが接触している為、剝離カバー側に溶解した薬液が付着する可能性があり、製剤の均一な薬物含量を維持できないという問題がある。また、活性化方法に十分な工夫が無いために人為的誤差を含む要素が多く、活性化後の製剤の均一性が十分に得られるとは言えず、実用性の面で問題がある。

【0015】また、特開平3-94771号公報には、イオン選択透過性膜（イオン交換膜等）を水保持部の皮膚側に隣接するように設置し、更にイオン選択透過性膜の生体接触面上に薬物を乾燥付着させることで、薬物の希釈防止及び微量薬物の局所高濃度投与の実現を目的としたデバイスが開示されている。

【0016】更に、特開平9-201420号には、電極構造層、溶解液保持層及び乾燥状態にある生理活性物質含有の薬物保持層をこの順に階層構造に配置し、更に溶解液保持層と薬物保持層との間に非透過性のセパレーター層を配置したイオントフォレーシス用デバイスが開示されている。このデバイスは、活性化時にセパレーター層を引き抜くことで溶解液保持層と薬物保持層との接合が自動的になされるよう構成されている。このデバイスの場合、装置組立時の人為的誤差の防止と言う面では、非常に優れている。しかし、このデバイスでは、溶解液保持層と薬物保持層を同一包装とするため、溶解液保持層からの溶解液の漏れによる薬物の安定性の低下が懸念され、品質保証が非常に難しい。また、仮に溶解液の漏れの完全防止が技術的に可能としても、製造コストが高くなることが予想される。

【0017】このように、薬物の長期安定性を保証でき、しかも適用時の活性化操作が容易かつ正確で、人為的誤差を極力排除したイオントフォレーシス装置及びその作動方法はいまだ得られていないのが現状である。

【0018】従って本発明の目的は、薬物の長期安定性

(4)

特開平11-239621

5

6

を保証でき、しかも適用時の組み立て操作が容易なイオントフォレーシス装置を提供することにある。

【0019】

【課題を解決するための手段】上記目的は、次のような構造のイオントフォレーシス装置により、達成される。すなわち本装置は、本発明者らが上記問題点を解決すべく鋭意研究を重ねた結果得られたもので、例えばカップ状に成型されたカバーで薬物保持体を保護する事により、薬物保持体とカバーとの間に空間を確保し、薬液がカバーへ移行しないようにしたものである。これにより、薬液を薬物保持体へ一定量付与・保持・乾燥する工程において、薬物保持体の薬物含量を安定に保持することができる。更に、カップ状カバーに薬液付与用穴を設けることにより、カバーに薬物保持体を設置した状態で薬液付与・保持・乾燥の一連の工程を実行することができ、製造上の取り扱いも簡便となる。

【0020】また、本発明に係るイオントフォレーシス装置は、活性化時において、直接薬物保持体と剥離カバーとが接触しないので、再溶解した薬液が剥離カバー側に付着することがなくなり、製剤の薬物含量の損失を抑えることができる。更に、適用時において、直接患者の手で薬物保持体を触れずに積層できるので、手の皮脂への薬物吸着、手に付着した水分による薬物の分解、あるいは手に付着している汚れや異物等による薬物部の汚染の心配もなくなる。しかも、薬物保持体を使用することにより、一定の投与面積が得られ、薬物を定量的に投与することが可能となる。

【0021】更に、本発明に係るイオントフォレーシス装置は、上記に示した技術構成を有していることから、作動前には、薬物部と薬物溶解部を分離した状態でも保存できる。このため、水分に対する安定性に問題がある薬剤（生理活性ペプチド類等）を薬物部に含有させる場合、薬物溶解部を内設する電極部からの水揮散による薬剤の経時的分解を懸念する必要は無い。また、電極からの水揮散の完全防止を目的とする包装を必要としなくなるため、経済的にも改善される。これにより、薬物部と薬物溶解部が一体であった場合には、薬物溶解部への影響を考慮して使用できなかった乾燥剤等の薬物部の安定性改善剤の使用が可能となる。このため、薬剤の長期安定性が一段と向上する。

【0022】更に、前記薬物保持体を保護するカバーのカップ部が、薬物部と薬物溶解部とを正しく積層するための付加的構造を有している。ここで付加的構造とは、例えば薬物部と薬物溶解部に互いに符合する位置に開けられた穴、及び当該穴へ挿入される棒を指す。この付加的構造を用いて位置合わせを行うことにより、薬物保持部と薬物溶解部とを正しい位置関係に積層することができる。

【0023】また、薬物溶解部の離型カバーの一部に設けられた穴と薬物保持体を保護するカバーのカップ部と

が接合可能であって、当該離型カバーを折り畳むことによって、薬物溶解部と薬物保持体とを正しい位置関係に積層することができる。

【0024】また、薬物溶解部の周辺部に凸型または凹型の棒が設けられており、当該棒へ薬物部のカップ部を組み込むことによって、薬物溶解部と薬物部とを正しい位置関係に積層することができる。

【0025】また、薬物部の周辺部が凸型または凹型に成型処理されており、薬物溶解部には、符合する位置に凹型または凸型の成型処理部が設けられており、この凹凸部を組み合わせることによって、薬物部と薬物溶解部とを正しい位置関係に積層することができる。

【0026】更に、薬物部の保護カバーのカップは、薬物保持体が保持されるように、内部に成型処理が施されており、当該カップ部を上側から押さえることによって、薬物溶解部と薬物部とを正しい位置関係に積層することができる。

【0027】また、上述の薬物部は薬物ユニットとして、薬物を保持する薬物保持体と、薬物保持体の少なくとも一方の面に前記薬物保持体と非接触の状態で配置されたカバーとを備えて構成される。この薬物ユニットの周辺部に位置合わせ用加工部を設けることにより、薬物溶解部との積層を正確に行うことができる。ここで、薬物ユニットのカバーは、例えばカップ状をしており、このカップ状カバーには、薬物付与用の開口が備えらる。

【0028】また本発明は、イオントフォレーシス装置キットとして、薬物溶解部を備える電極部と、薬物を保持する薬物保持体及び薬物保持体の少なくとも一方の面に薬物保持体と非接触の状態で配置されたカバーを有する薬物部とを具備し、この薬物部と電極部とを分離収納して構成される。この電極部と薬物部は、それぞれ積層のための位置合わせ加工が施されている。

【0029】このように本発明に係るイオントフォレーシス装置によれば、適用時の活性化操作が容易かつ正確であるため、人為的誤差を極力排除でき、薬物の再溶解に必要な水分を精度良く薬物保持体に供給することができる。

【0030】

【発明の実施の形態】図1は、本発明に係るイオントフォレーシス装置における使用直前の断面図構成を示す図である。図中の各部分は、積層関係を分かり易くするため互いに離して図示したが、実際には各層は密着している。

【0031】同図において、バッキング層4の一方にはドナー電極印刷部6が配置され、他方にはリファレンス電極印刷部7が配置されている。バッキング層4の周辺部には、患部への製剤固定のため医療用粘着テープ等の粘着フィルム3が設置される。両電極印刷部6、7は導電性スナップコネクタ1dにより電流発信部1aに接

7

続される。バッキング層 4 のドナー電極印刷部 6 にはドナー電極側導電層（薬物溶解部）11 が備えられ、リファレンス電極印刷部 7 にはリファレンス電極側導電層 10 が備えられる。薬物溶解部 11 には、薬物保持体としての薬物保持膜 14 が取り外し可能に接合される。薬物保持膜 14 には粘着層 13 が設けられる。薬物保持膜 14 は、電極部 1b 側の粘着層 13 によりバッキング層 4 あるいはドナー電極印刷部 6 に固定される。一方、皮膚側の粘着層 13 には、薬液付与用の穴 16 を有するカップ状成型保護カバー 12 が配置されている。

【0032】このように構成されたイオントフォレーシス装置は、使用時には、カップ状成型保護カバー 12 が剥離され、薬物保持膜 14 が露出する。この状態で装置が皮膚に貼付される。そして電流発信部の電源をオンすることにより、このイオントフォレーシス装置が駆動される。

【0033】このようなイオントフォレーシス装置の各部の構成例について、次に詳細に説明する。

【0034】図 2 は、薬物部の実施例を示す図で、

(a) は薬物保持膜の上面図、(b) 薬物部の上面図、

(c) は薬物部の断面図である。本実施例の薬物部は、多孔性の薬物保持膜 14 を保護カバーである電極側カバー 25 と皮膚側カバー 12 により、両側からサンドイッチ状に保持して形成される。更に、少なくとも皮膚側ライナー 12 はカップ状に成型加工が施されており、カップ部中央には、薬液を付与するための穴 16 が形成されている。これらのカバー 12、25 には、例えばポリエチレンテレフタレートなどのように、薬物吸着が少ないフィルムを使用する。また薬物は、薬物保持膜 14 に例えばスプレーコーティングまたは含浸などの手段により付着され、乾燥保持されている。更に、薬物部保持膜 14 の周辺部には、電極部及び皮膚との接触を目的とした粘着層 13 が両面に設置されている。この粘着層 13 の塗工パターンは、空気抜きを実現するためにストライプ塗工となっている。尚、カバー 12、25 には、薬物吸着防止及び剥離性向上を目的として、薬物保持膜 14 との接触面側にシリコン処理加工が施されている。更に、薬物溶液の粘着層 13 への拡がりを防止するため、薬物の拡散防止加工を施してもよい。

【0035】次に、この薬物部を構成する各部の材料等について説明する。粘着層 13 は、後述する粘着フィルム 3 に用いる粘着剤を使用できる。この層はパターン塗工（間欠塗工、ストライプ塗工、間欠ストライプ塗工）により設置し、空気の通り抜けが容易な構造とするのが望ましい。パターン塗工の間欠幅は、粘着力と空気透過性のバランスが良好であれば限定されないが、1 mm ～ 20 mm が望ましい。

【0036】薬物保持体に代表される薬物保持膜 14 は、生理活性物質からなる薬物が、便宜の手段を介して保持されるものであれば、如何なるものであってもよ

(5)

特開平 11-239621

8

い。例えば、ナイロンメンブレン、ポリフッ化ビニリデン (PVDF) 等の多孔質フィルム材が使用される。尚、水分に不安定な薬物は乾燥状態で含有及び付着させることが望ましい。薬物の安定性を向上させるとともに薬物の漏れを防ぐためである。また、水分に安定な薬物は、ゲル状で薬物保持体に保持させることも可能である。

【0037】また、他の薬物保持体におけるゲル状薬物保持体としては、水溶性高分子やそのハイドロゲルが好適に用いられる。ゲル状薬物保持体の調整は、水溶性高分子等のゲル化剤と薬物溶液を混合することにより行う。また、導電性を上げるために塩化ナトリウム、塩化カリウム、炭酸ナトリウム、リン酸、クエン酸ナトリウム等の電解質、酢酸、酢酸ナトリウム、リン酸、リン酸ナトリウム、クエン酸、クエン酸ナトリウム等の pH 緩衝剤を加えることもできる。更に、自己保形性を維持できる程度に調整し、シート状もしくはフィルム状に展延する。また、自己保形性が弱い場合には、ゲル内部にメッシュ状の支持体を入れることも可能である。ゲル層の厚さは、0.1 ～ 2 mm が良く、特に好ましくは、0.3 ～ 0.8 mm である。薄すぎるとゲル強度が弱くなり、逆に、厚すぎると薬物の移動が阻害されるため薬物吸収が低下する。

【0038】保護カバーとしてのライナー 12、25 は、非透水性であり、成型加工（加熱成型、真空成型等）が可能なるものであれば、如何なるものであってもよい。例えば、アルミ箔、ポリエステル、ポリプロピレン、ポリエチレン、ポリエチレンテレフタレート、更にこれらの積層フィルムが使用できる。またシリコーン処理やテフロン処理等の吸着防止処理を施して使用することが望ましい。この処理により粘着層 13 からの剥離も容易となる。

【0039】本発明に使用される薬物としては、水に溶解、分散するものであれば、あらゆる治療分野における薬剤が使用可能であり、特に分子量  $1 \times 10^2 \sim 1 \times 10^6$  の生理活性物質が広く用いられる。例えば、麻酔薬、鎮痛薬、抗食欲不振薬 (anorexic)、駆虫薬、抗喘息薬、抗痙攣薬、下痢止め、抗腫瘍薬、抗パーキンソン病薬、痒み止め、交感神経作用薬、キサンチン誘導体、心血管薬例えばカルシウム輸送路遮断薬、解熱薬、 $\beta$ -遮断薬、抗不整脈薬、降圧薬、利尿薬、全身・冠血管・末梢血管および脳血管を含めた血管拡張薬、抗偏頭痛薬、酔い止め、制吐薬、中枢神経系興奮薬、咳および感冒用薬、デコjestant (decojestant)、診断薬、ホルモン剤、副交感神経抑制薬、副交感神経作用薬、精神興奮薬、鎮静薬、トランキライザー、抗炎症薬、抗関節炎薬、鎮痙薬、抗うつ薬、抗精神病薬、鎮量薬、抗不安薬、麻酔性拮抗薬、抗痙攣薬、睡眠薬、免疫抑制薬、筋弛緩薬、抗ウイルス薬、抗生物質、食欲抑制薬、鎮吐薬、抗コリン作用薬、抗ヒスタミン

9

薬、避妊薬、抗血栓形成薬、骨吸収抑制剤、骨形成促進剤などが挙げられるが、これらに限定されるものではない。これらは単独あるいは必要に応じて組み合わせて使用される。

【0040】個々の薬剤の例としては、ステロイド例えばエストラジオール、プロゲステロン、ノルゲストレル、レボノルゲストレル、ノルエチンドロン、酢酸メドロキシプロゲステロン、テストステロンおよびそれらのエステル、ニトロ化合物等の誘導体例えばニトログリセリンおよび硝酸イソソルビド類、ニコチン、クロルフェニラミン、テルフェナジン、トリプロリジン、ヒドロコルチゾン、抗炎症薬例えばピロキシカム、ケトプロフェン、ムコポリサッカリダーゼ例えばチオムカーゼ、ブプレノルフィン、フェンタニール、ナロキソン、コデイン、リドカイン、ジヒドロエルゴタミン、ピゾチリン、サルブタモール、テルブタリン、プロスタグランジン類例えばミソプロストール、エンプロスチル、オメプラゾール、イミプラミン、ベンザミド類例えばメトクロプラミン、スコポラミン、クロニジン、ジヒドロピリジン類例えばニフェジピン、ベラパミル、エフェドリン、ピンドロール、メトプロロール、スピロノラクトン、塩酸ニカルジピン、カルシトリオール、チアジド類例えばヒドロクロロチアジド、フルナリジン、シドノンイミン類例えばモルシドミン、硫酸化多糖類例えばヘパリン画分及び抽出質、並びにペプチド類例えばインシュリン及びその同族体、カルシトニン及びその同族体例えばエルカトニン、プロタミン、グルカゴン、グロブリン類、アンギオテンシンⅠ、アンギオテンシンⅠⅠ、アンギオテンシンⅠⅠⅠ、リプレシン、バソプレッシン、ソマトスタチン及びその同族体、成長ホルモン及びオキシトシン、並びに必要に応じてそれらの化合物と薬剤学的に受容しうる酸又は塩基との塩類が挙げられる。

【0041】好ましくは、麻酔薬、ホルモン、蛋白質、鎮痛薬、又は他の低分子量カチオン等であり、より好ましくは、ペプチド、又はポリペプチド類のインシュリン、カルシトニン、カルシトニン関連遺伝子ペプチド、バソプレッシン、デスモプレッシン、プロチレリン (TRH)、副腎皮質刺激ホルモン (ACTH)、黄体形成ホルモン放出ホルモン (LHRH)、成長ホルモン放出ホルモン (GRH)、神経成長因子 (NGF) およびその他の放出因子、アンギオテンシン (アンジオテンシン)、副甲状腺ホルモン (PTH)、黄体形成ホルモン (LH)、プロラクチン、血清性線刺激ホルモン、下垂体ホルモン (例えば、HGH、HMG、HCG)、成長ホルモン、ソマトスタチン、ソマトメジン、グルカゴン、オキシトシン、ガストリン、セクレチン、エンドルフィン、エンケファリン、エンドセリン、コレシストキニン、ニューロテンシン、インターフェロン、インターロイキン、トランスフェリン、エリスロポエチン、スーパーオキシサイドデスモターゼ (SOD)、フィルグラス

(6)

特開平11-239621

10

チム (G-CSF)、バソアクティブ・インテスティナル・ポリペプチド (VIP)、ムラミルジペプチド、コルチコトリピン、ウンガストロン、心房性ナトリウム利尿ペプチド (h-ANP) 等が挙げられるが、これらに限定されるものではない。中でもペプチドホルモンが特に好ましい。

【0042】また、必要に応じて塩化ベンザルコニウム、BSA (牛血清アルブミン) 及びモノラウリン酸等の吸着防止剤を使用することができる。

【0043】本発明において、上記の薬剤またはその塩の一種若しくは複数種を薬物保持膜に保持させることができる。また、薬物の量は、患者に適用した際にあらかじめ設定された有効な血中濃度を有効な時間得られるように、個々の薬物毎に決定され、イオントフォレーシス装置の大きさおよび薬物放出面の面積もそれに応じて決定される。

【0044】図3は、電流発信部1aの構成例を示す図であり、(a)は表面図、(b)は裏面図、(c)及び(d)は断面図である。電流発信部1aは、プラスチック成型体の内部に電流制御回路を内蔵したものであり、電流発信部の上部には電流調節スイッチ1が配置され、下部にはメスまたはオス電極端子2 (陽極及び陰極側各一個) が配置されている。この電流発信部1aは、患者に負担のない大きさ及び重さで構成されるのが好ましい。

【0045】具体的には電流発信部は、小型の電池を内蔵した自己発振回路と、この発振回路に接続された適宜の高電圧発生回路と、係る両回路を駆動制御する制御回路とから構成される。また、薬剤の注入速度を一時的に上昇させるためのボラス (BOIUS) ボタンを設置することもできる。これは、鎮痛剤投与の際に、著しい強い痛みに合わせて患者が一時的な服用量の増加を望む場合に、有効な機能である。

【0046】更に制御回路については、例えば、要求時投与法 (on-demand medication regime) を実現できるように、手動によるオン/オフの切り替え、生体のサーカディアンリズムや24時間間隔のパターンに適合した周期でオン/オフの切り替えができるように構成される。また制御回路には、マイクロプロセッサが内蔵できるため、時間にわたって印加されるべき電流のレベルやパルス、正弦波などの波形の変更も可能である。更に、制御回路には、バイオフィスを監視し、治療方法を評価し、それに応じて薬物投与量を調節するバイオセンサ及びある種のフィードバック系を含むことも可能である。また、製薬メーカー、医師又は患者によって予め定められた一つ以上のプログラムを設定することも可能である。

【0047】図4は電極部1bの構成例を示す図であり、(a)は表面図、(b)は内部図、(c)は内面図、(d)は断面図である。電極部は、ポリエステル、

11

ポリプロピレン等のポリオレフィン系のフィルム又はこれらのアルミニウム積層フィルムの成型体からなるバックキ層 4 を有する。成型されたバックキ層 4 には、銀（陽極側）、塩化銀（陰極側）を印刷して形成されたドナー電極印刷部 6 及びリファレンス電極印刷部 7 が設置される。更に、バックキ層の中央部の電極印刷部 6、7 には、導電層スナップコネクタ用の挿入口 5 が 2 箇所（陽極側、陰極側で各 1 箇所）設置される。また電極部には、カップ状成型保護カバー収納スペース用枠 27 が設けられている。

【0048】この電極部には、電極印刷部 6、7 に隣接するようにリファレンス電極側導電層 10 及びドナー電極側導電層（薬物溶解部）11 が形成され、不織布、親水性高分子等の水保持材に電解質を含有したものが使用される。尚、ドナー側の導電層 11（本実施例では、陽極側）は、活性化時に薬物部の薬物に水分を供給する役割を併せ持つ。

【0049】更に、導電層は、保管時の水揮散を防ぐ目的で、非透水性の蓋材 9 によるイージーピール方式のヒートシール包装が施されている。また、バックキ層 4 の周辺部には、患部への製剤固定のための医療用粘着テープ等の粘着フィルム 3 が設置され、保管時はライナーが装着され、保管時には粘着フィルム用ライナー 8 がそれぞれ装着される。

【0050】尚、これらの電極部分 6、7 は、従来の公知の電極構造を有する物であれば、如何なる構造の物でも使用することができ、例えば、白金黒、チタン、炭素、アルミニウム、鉄、鉛、カーボン導電性ゴム、導電性樹脂、白金電極、銀電極、塩化銀電極を使用することができるが、特に白金電極、銀電極、塩化銀電極等が望ましい。

【0051】また蓋材 9 は、非透水性の素材で構成されたものであれば如何なるものであってもよく、例えばアルミニウム積層フィルムが用いられる。ヒートシールによる高い密封性が必要な場合には、前述のライナーのフィルム等を複数積層したり、他の高分子樹脂をコーティングする。これにより剥離が容易となる。例えば、イージーピール方式のラミネートフィルムを使用することができる。このラミネートフィルムの 180° 剥離強度は、2000g 以下であることが望ましい。

【0052】粘着フィルム 3 の材料としては、感圧性接着剤が用いられる。この感圧性粘着剤は、イオントフォーレンス装置を患者の皮膚もしくは粘膜の表面に接触状態で保持することができ、更に、薬物部と薬物溶解部との接合を良好に実施できるだけの十分な接着力もち、生理学的に許容されるものであれば任意に使用可能である。例えば、アクリル酸及びアクリル酸メチル、アクリル酸エチル、アクリル酸-2-エチルヘキシル、アクリル酸イソオクチル、アクリル酸デシル、アクリル酸ラウリル、アクリル酸ステアリル等のアルキル基の炭素数 4

(7)

特開平 11-239621

12

～18 のアクリル酸アルキルエステルの単独重合体または共重合体からなるアクリル系接着剤、メタクリル酸メチル、メタクリル酸エチル、メタクリル酸ブチル、メタクリル酸-2-エチルヘキシル、メタクリル酸イソオクチル、メタクリル酸デシル、メタクリル酸ラウリル、メタクリル酸ステアリル等のアルキル基の炭素数 4～18 のメタクリル酸アルキルエステルの単独重合体または共重合体からなるメタクリル系接着剤、ポリオリガノシロキサン、ポリジメチルシロキサン等のシリコン系接着剤、天然ゴム、ポリイソブチレン、ポリビニルエーテル、ポリウレタン、ポリイソブレン、ポリブタジエン、スチレン-ブタジエン共重合体、スチレン-イソブレン共重合体、スチレン-イソブレン-スチレンブロック共重合体等のゴム系接着剤が使用される。また、必要に応じて、粘着付与剤及び軟化剤の配合も可能である。

【0053】バックキ層 4 の材料としては、薬効成分に対して非透過性の材料が使用され、その例としては、ポリエチレン、ポリプロピレン、ポリエチレンテレフタレート、ポリ塩化ビニル、ポリ塩化ビニリデン、可塑性酢酸ビニルコポリマー、可塑性酢酸ビニル-塩化ビニル共重合体、ポリアミド、セロファン、酢酸セルロース、エチルセルロース、ポリエステル、ポリカーボネート、ポリスチレン、ポリウレタン、ポリブタジエン、ポリイミド、ポリアクリロニトリル、ポリイソブレン、ポリスチレン誘導体、エチレン-酢酸ビニル共重合体、エチレン-ポリビニルアルコール共重合体、フッ素樹脂、アクリル樹脂、エポキシ樹脂、等の合成樹脂製のフィルムやシートや発泡体等が単独で、または複層して使用される。

【0054】また、これらの合成樹脂製のフィルムやシートや発泡体等は、アルミ箔、すず箔等の金属箔、不織布、合成紙とのラミネートやアルミ蒸着やセラミックコートしたものをを使用することも可能である。更に、ヒートシール等の密封包装を必要とする場合には、ヒートシール可能な材料を積層して使用できる。

【0055】電極部の容器材であるバックキ層 4 への積層方法としては、電気配電用プリントインク等に前述の電気材料を混合してバックキ層の材料に塗布して乾燥させる方法、前記電極材料を印刷して固定する方法、又は前記電極材料を蒸着させる方法、前記電極材料をフォトリソグラフィによって製作する方法等が用いられる。また、電極部の皮膚接触の可能性のある部分については、電極印刷層に絶縁層を更に積層することも可能である。

【0056】導電層には、単に水のみを挿入させてもよく、また、イオン交換性高分子及び発泡材、スポンジ等から構成される柔軟な多孔質材、吸水性ポリマー等から選択された少なくとも一つが含まれていても良い。また、導電性を上げるために塩化ナトリウム、塩化カリウム、炭酸ナトリウム、リン酸、クエン酸ナトリウム等の

10

20

30

40

50



13

電解質、酢酸、酢酸ナトリウム、リン酸、リン酸ナトリウム、クエン酸、クエン酸ナトリウム等のpH緩衝剤を加えることもできる。

【0057】導電層の具体例としては、通常、不織布、紙、ガーゼ、脱脂綿、連続気泡を有するポリエチレンあるいはポリプロピレン、酢酸ビニル、ポリオレフィンフォーム、ポリアミドフォーム、ポリウレタン等の多孔質膜および発泡体、カラヤガム、トラガントガム、キサンタンガム、デンプン、アラビアゴム、ローカストビーンガム、ジェランガム等の天然多糖類、ゼラチン、ペクチン、寒天、アルギン酸ソーダまたはポリビニルアルコールおよびその部分ケン化物、ポリビニルホルマール、ポリビニルメチルエーテルおよびそのコポリマー、ポリビニルピロリドンおよびそのコポリマー、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、セルロースアセテートフタレート、等の親水性または水溶性セルロース誘導体、カルボキシビニルポリマー、ポリアクリルアミドおよびポリアクリルアミド誘導体、カゼイン、アルブミン、キチン、キトサン、ポリアクリル酸ナトリウム、ポリヘマ類、ポリヘマ誘導体、及びそれらの架橋体と、必要に応じ、エチレングリコール、グリセリン等で可塑化させた水溶性高分子、およびそのハイドロゲルが、非水で好適に用いられるが、本発明はこれに限定されるものではない。また、上記の材料を2種以上組み合わせ使用してもよい。また、必要に応じて塩化ベンザルコニウム、BSA（牛血清アルブミン）等の吸着防止剤を使用することができる。

【0058】また、導電層には、薬物と競合するイオンを除去することを目的としたイオン交換性高分子を配合しても良い。イオン交換性高分子は、薬物のイオン性に応じて、陰イオン交換高分子、陽イオン交換高分子及び両イオン交換高分子から適宜選択して使用する。また、配合形態は、イオン交換樹脂の微粉末を前述の高分子中に分散させてゲル状に成型する方法や膜状に予め成型する方法もあるが、本発明はこれに限定されるものではない。

【0059】ドナー電極側導電層（薬物溶解部）の容量は、電極部のサイズ及び薬物部に保持されている薬物が必要とする最適な水分量、或いは薬物溶解部の吸収性部材の含水量等に依存するものであり、特に限定されるものでない。しかし、水分量は、多すぎると薬物部溶解液の漏れの原因となり、少なすぎると薬物部の薬物の完全な溶解ができないため、薬効の低下を招く。従って、水分量は、薬物部の吸水最大量程度が望ましく、薬物溶解部にハイドロゲルを使用した場合、離水量が $1.0\text{ mg/cm}^2 \sim 100\text{ mg/cm}^2$ が特に好ましい。更に、ハイドロゲルは、活性化時及び皮膚装着時に破壊が生じない程度のゲル強度が必要であり、 $400\text{ mg/cm}^2 \sim 1$

(8)

特開平11-239621

14

$500\text{ mg/cm}^2$ のゲル強度とすることが望ましい。

【0060】薬物保持体の薬物溶解に必要なとする水分量は、予め薬物溶解部でコントロールする。これにより、使用時には、何時でも正確な水分量を確実に迅速に薬物保持膜に供給できるので、治療効果が正確となる。また、治療操作、治療時間も短縮することができる。

【0061】図5は、導電性スナップコネクタ1dの構成例を示す図であり、(a)は表面図、(b)及び(c)は断面図である。このコネクタは電極端子固定台17上に、電極端子18（オスまたはメス）が2箇所設置してあり、電流発信部1aの電極端子2（メスまたはオス）と接合できるように構成されている。

【0062】電流発信部1aと電極部1bとの接続は、電流発信部1a側の電極端子と導電性スナップコネクタ1d側の電極端子により、電極部1bを挟み込むように構成される。接続により導電性スナップコネクタ側の電極端子が、電極部の電極印刷部（陽極、陰極各々）と接触するため、電流発信部と電極部は導電可能な状態となり、電気的結合が実現される。

【0063】また、電流発信部と電極部との接続形態として、コードレスで使用する場合やコードによるリモコン操作で使用する場合がある。前者の場合には、手軽に治療したい時に、小型の電流発信部を電極部に直接連結するものである。一方、後者の場合は、電流発信部を手元で操作しながら治療したい時に、電流発信部と電極部との間に専用の接続コードを接続するものである。

【0064】なお、接続コードの両端には、電流発信部側と導電性スナップコネクタ側との接続を目的とした接続手段が構成されている。本実施例では接続手段としてプラスチック成型体に電極端子（陽極、陰極各々）が組み込まれ、電流発信部側と導電性スナップコネクタ側の電極端子との接続ができるように構成されている。なお接続手段は電極端子に限定されるものではなく、接続手段の形状及び接続状態は、随時変更可能である。好ましくは、導電性スナップコネクタ側の接続手段が、薬物部と電極部とを位置ずれなく、しかも強固に配列保持できるような構造が望ましい。

【0065】

【実施例】次に、このような構成部品を用いたイオントフォーシス装置の積層方法を実施例1～5を用いて説明する。

【0066】（実施例1）図6は、実施例1のイオントフォーシス装置の活性化方法を説明するための図である。その操作手順は次のとおりである。

操作手順①

電極部1bの蒸材9を剥離し、薬物溶解部11をむき出しにする。

操作手順②

薬物保持膜をサンドイッチ状態に挟んでいる保護カバーの内、電極側カバー25を剥離する。

15

(9)

特開平 11-239621

16

## 操作手順③

電極側カバー 25 を剥離後、カップ状成型保護カバーが、カップ状成型保護カバー収納スペース用枠 27 に合致するように、前記薬物部 1c と薬物溶解部 11 を互いに位置ずれが無いように接触させ、薬物保持膜 14 と薬物溶解部 11 とを一体的に接合させる。

## 操作手順④

組み込んだ後、皮膚側カバー 12 を剥離する。

## 操作手順⑤

スナップコネクタ 1d を用いて分離独立している電流発信部 1a、薬物部 1c、電極部 1b の 3 部を接触させる。

## 操作手順⑥

薬物部 1b の粘着フィルム用ライナー 8 を剥離する。これにより、そのままの状態で皮膚に適用ができ、治療を開始できる。尚、活性化方法の操作手順は、この限りではなく、患者の使用形態により、臨機応変に変更可能である。

【0067】以上のように、実施例 1 のイオントフォレーシス装置は、薬物保持膜保護カバーの内、電極側カバー 25 を剥離後、カップ状成型保護カバー 12 をカップ状成型保護カバー収納スペース用枠 27 にはめ込むことにより、薬物部 1c と薬物溶解部 11 の位置合わせが可能となる為、適用時の活性化操作が容易で、かつ正確になる。更に、人為的誤差を極力排除でき、当該薬物の再溶解に必要な水分を精度良く薬物層に供給できる。

【0068】（実施例 2）実施例 2 は、実施例 1 におけるイオントフォレーシス装置とほぼ同じ構成をしているが、薬物部 1c と薬物溶解部 11 との位置合わせ及び薬物活性化を、薬物保持膜保護カバー 12 の周辺部を成型加工した位置合わせ用カバー成型加工部 28 を用いて行う点で異なる。

【0069】図 7 は、実施例 2 で用いる薬物部 1c を示す図で、(a) は薬物保持膜の上面図、(b) は薬物部の上面図、(c) は薬物部の断面図である。図のように、本薬物部には、位置合わせ用カバー成型加工部 28 が設けられている。

【0070】図 8 は、実施例 2 で用いる電極部 1b を示す図で、(a) は表面図、(b) は内部図、(c) は内面図、(d) は断面図である。図のように、本電極部には、図 7 の薬物部の位置合わせ用カバー成型加工部 28 に対応した挿入穴である位置合わせ用カバー成型加工部用穴 29 が設置されている。尚、実施例 2 における電流発信部 1a、スナップコネクタ 1d は、実施例 1 の図 1、2 と同一構造である。

【0071】図 9 は、実施例 2 のイオントフォレーシス装置の活性化方法を説明するための図である。その操作手順は次のとおりである。

## 操作手順①

電極部 1b の蓋材 9 を剥離し、薬物溶解部 11 をむき出

しにする。

## 操作手順②

薬物保持膜をサンドイッチ状態に挟んでいる保護カバーの内、電極側カバー 25 を剥離する。

## 操作手順③

電極側カバー 25 を剥離後、成形カバーの位置合わせ用カバー成型加工部 28 が、位置合わせ用カバー成型加工部用穴 29 に合致するように、薬物部 1c と薬物溶解部 11 を互いに位置ずれが無いように接触させ、薬物保持膜 14 と薬物溶解部 11 とを一体的に接合させる。

## 操作手順④

組み込んだ後、皮膚側カバー 12 を剥離する。

## 操作手順⑤

スナップコネクタ 1d を用いて分離独立している電流発信部 1a、薬物部 1c、電極部 1b の 3 部を接触させる。

## 操作手順⑥

薬物部 1c の粘着フィルム用ライナー 8 を剥離する。これにより、そのままの状態で皮膚に適用ができ、治療を開始できる。尚、活性化方法の操作手順は、この限りではなく、患者の使用形態により、臨機応変に変更可能である。

【0072】以上のように、実施例 2 のイオントフォレーシス装置は、カップ状成型保護カバー 12 の周辺部を成型加工した成型加工部 28 を、薬物溶解部 11 の周辺部に対応して設けた挿入穴である位置合わせ用カバー成型加工部用穴 29 に挿入することにより、薬物部 1c と薬物溶解部 11 との位置合わせが可能となる為、適用時の活性化操作が容易で、かつ正確になる。更に、人為的誤差を極力排除でき、当該薬物の再溶解に必要な水分を精度良く薬物層に供給できる。

【0073】（実施例 3）実施例 3 は、実施例 1 及び 2 におけるイオントフォレーシス装置とほぼ同じ構成をしているが、薬物部 1c と薬物溶解部 11 との位置合わせ及び薬物活性化を、活性化用補助台 1e を用いて行う点で異なる。

【0074】図 10 は、実施例 3 で用いる電極部 1b を示す図で、(a) は表面図、(b) は内部図、(c) は内面図、(d) は断面図である。図のように、本電極部には位置合わせ棒挿入穴 15 が設けられている。

【0075】図 11 は、実施例 3 で用いる薬物部 1c を示す図で、(a) は薬物保持膜の上面図、(b) は薬物部の上面図、(c) は薬物部の断面図である。図のように、本薬物部には位置合わせ棒挿入穴 15 が設けられている。

【0076】図 12 は、実施例 3 で用いる活性化用補助台 1e を示す図であり、(a) は表面図、(b) は断面図である。活性化用補助台 1e は、電極部のバックアップ層 4 の形状に合わせた電極部収納スペース 20 を有し、更に組み立て時に用いる 2 本の位置合わせ棒 19 を有す

(10)

特開平 11-239621

17

18

るように構成されている。材質は、紙、金属、木材、プラスチックフィルム（ポリプロピレン、テフロン、塩化ビニル）等の成型加工可能であるものであれば特に限定されないが、厚み 3 mm 以上のプラスチックフィルムで高い成型保持性を有するものが好ましい。

【0077】この活性化用補助台は、患者が本装置の積層操作を容易に行うことができるように考案されたものである。本実施例では、電極部のパッキング層 4 の形状に合わせた電極部収納スペース 20 が設置されており、電極部を活性化用補助台上に的確に置くことができる。また、この電極部収納スペース 20 は、積層時の電極部の破損を防止できる点でも有用である。また、位置合わせ棒 19 は、装置の積層時に電極と薬物保持膜の位置合わせを容易とするためのもので、人為的なミスを抑制するのに有効である。尚、実施例 3 おける電流発信部 1 a、スナップコネクタ 1 d は、実施例 1 の図 1、2 と同一構造である。

【0078】図 13 は、実施例 3 のイオントフォーシス装置の活性化方法を説明するための図である。その操作手順は次のとおりである。

操作手順①

活性化用補助台 1 e の位置合わせ棒 19 に電極部 1 b の挿入穴 15 を合わせて、電極部 1 b を補助台 1 e に設置する。

操作手順②

電極部 1 b の蓋材 9 を剥離し、薬物溶解部 11 をむき出しにする。

操作手順③

薬物部 1 c の薬物保持膜 14 を保護している電極側カバー 25 を剥離する。

操作手順④

位置合わせ棒 19 を薬物部 1 c の挿入穴 15' に挿入して、薬物部 1 c と薬物溶解部 11 を互いに位置ずれが無いように接触させ、薬物部の薬物保持膜 14 と薬物溶解部 11 とを一体的に接合させる。

操作手順⑤

活性化用補助台 1 e より、電極部 1 b と薬物部 1 c からなる製剤を取り外す。

操作手順⑥

スナップコネクタ 1 d を用いて分離独立している電流発信部 1 a、薬物部 1 c、電極部 1 b の 3 部を接触させる。

操作手順⑦⑧

薬物部 1 c のカップ状成型保護カバー 12、及び粘着フィルム用ライナー 8 を剥離する。これにより、そのままの状態ですぐに適用ができ、治療を開始できる。尚、活性化方法の操作手順は、この限りではなく、患者の使用形態により、臨機応変に変更可能である。

【0079】以上のように、実施例 3 のイオントフォーシス装置は、カップ状成型保護カバー 12 の周辺部に

設けられた挿入穴 15' を活性化用補助台 1 e の位置合わせ棒 19 に挿入することにより、薬物部 1 c と薬物溶解部 11 の位置合わせが可能となる。適用時の活性化操作が容易で、かつ正確になる。更に、人為的誤差を極力排除でき、当該薬物の再溶解に必要な水分を精度良く薬物層に供給できる。また、活性化用補助台 1 e の位置合わせ棒 19 を用いることで、薬物部 1 c と薬物溶解部 11 との位置合わせ手段が、簡便になることから活性化の際の患者の操作ミスがなくなる。

10 【0080】（実施例 4）実施例 4 は、実施例 1、2 及び 3 とほぼ同じ構成のイオントフォーシス装置を用いるが、粘着フィルム用ライナー 8 を延長した位置に、薬物部のカップ状成型保護カバー 12 のカップ部を挿入できるようなカップ状成型保護カバー用穴 21 を設置している点と、薬物部の保護カバーのうち電極側カバーが平坦構造である点とが異なっている。

20 【0081】図 14 は、実施例 4 で用いる薬物部 1 c を示す図で、(a) は薬物保持膜の上面図、(b) は薬物部の上面図、(c) は薬物部の断面図である。図のように、本薬物部には、薬物保持膜保護カバー接続用ミシン目 30 が設けられている。また保護カバー 25 は平坦構造である。

【0082】図 15 は、実施例 4 で用いる電極部 1 b を示す図で、(a) は表面図、(b) は内部図、(c) は内面図、(d) は断面図である。図のように、本電極部には、カップ状成型保護カバー用穴 21、粘着層 22（カップ状成型保護カバー用穴周辺部分）、粘着層ライナー 23（カップ状成型保護カバー用穴周辺部分）、カップ状成型保護カバー用穴部分の折り返し用ミシン目 24、電極側カバー 25（薬物保持膜保護カバー）、及びカップ状成型保護カバー収納スペース用枠 27' が設けられている。

30 【0083】図 16 (a) ~ (d) は、実施例 4 のイオントフォーシス装置の活性化方法を説明するための図である。その操作手順は次のとおりである。

操作手順①

同図 (a) のように、電極部 1 b の蓋材 9 を剥離し、薬物溶解部 11 をむき出しにする。

操作手順②③

40 薬物部 1 c のカップ状成型保護カバー 12 を、粘着フィルム用ライナー 8 の延長線上に設置されたカップ状成型保護カバー用穴 21 に組み込む。そして、カップ状成型保護カバー 12 を、カップ状成型保護カバー用穴 21 の周辺部の粘着層 22 を用いて接着及び固定させる。

操作手順④

同図 (b) のように、薬物部 1 c の電極側カバー（平坦カバー）25 を剥離し、薬物保持膜保護カバーの接続用ミシン目 30 から切り取り、電極側カバー 25 を分離する。

50 操作手順⑤

(11)

特開平 11-239621

19

20

粘着フィルム用ライナー 8 に設けた折り軸を含んだミシン目 24 を境に電極側に折り曲げ、薬物溶解部 11 と薬物部 1c を互いに位置ずれが無いように接触させ、薬物部の薬物保持膜 14 と薬物溶解部 11 とを一体的に接合させる。

#### 操作手順⑥

同図 (c) のように、スナップコネクター 1d を用いて分離独立している電流発信部 1a、薬物部 1c、電極部 1b の 3 部を接触させる。

#### 操作手順⑦⑧

使用直前に薬物部のカップ状成型保護カバー 12 及び粘着フィルム用ライナー 8 を剥離する。これにより、同図 (d) のように、そのままの状態で皮膚に適用ができ、治療を開始できる。尚、活性化方法の操作手順はこの限りではなく患者の使用形態により臨機応変に変更可能である。

【0084】以上のように、実施例 4 のイオントフォレーシス装置は、カップ状成型保護カバー 12 を粘着フィルム用ライナー 8 の延長部分に設けたカップ状成型保護カバー用穴 21 に装着後、粘着フィルム用ライナー 8 に設けたミシン目 24 に沿って折り曲げることにより、薬物部 1c と薬物溶解部 11 の位置合わせが可能となり、適用時の活性化操作手順が容易で、かつ正確となる。これにより、人為的誤差を極力排除でき、当該薬物の再溶解に必要な水分を精度良く薬物層に供給できる。

【0085】(実施例 5) 実施例 5 は、実施例 4 のイオントフォレーシス装置とほぼ同じ構成であるが、カップ状成型保護カバー用穴 21 が、粘着フィルム用ライナー 8 の延長した外側ではなく、内側にミシン目 24 で織り込まれている点、そして電極発信部 1a が、電流制御駆動部を適用部位とは別に設置し、リード線 32 を介して適宜電流制御を行ない、またリード線先端の接続部分が前後にスライドする事により電極部端子を挟み込むように構成されている点、更にはカップ状カバーの内部に薬物保持膜 14 が保持されるように成型加工が施されており、薬物保持膜面がカバーと接することなく、中空に浮いている状態にある点とが、実施例 4 とは異なる。

【0086】図 17 は、実施例 5 で用いる薬物部 1c を示す図で、(a) は薬物保持膜の上面図、(b) は薬物部の上面図、(c) は薬物部の断面図である。図のように、本薬物部には、薬物保持膜保持用カバー成型加工部 31 が設けられている。

【0087】図 18 は、電流発信部 1a をリード線 32 を介して電極部 1b に接続する例を示す図である。本例の場合は、リード線 32 の一端にはコネクター 2' が接続され、電極部端子を挟み込むことにより電極部に固定される。リード線 32 の他端は、電流発信部 1a と接続される。このリード線 32 を使えば、離れた位置で本装置を操作できる。

【0088】図 19 は、実施例 5 で用いる電極部 1b を

示す図であり、(a) は表面図、(b) は内部図、(c) は内面図、(d) は断面図である。図示のように、本電極部には、埋め込み式カップ状成型保護カバー用穴部分のミシン目 26 が設けられている。

【0089】図 20 (a) ~ (e) は、実施例 5 のイオントフォレーシス装置の活性化方法を説明するための図である。その操作手順は次のとおりである。

#### 操作手順①

10 同図 (a) のように、粘着フィルム用ライナー 8 の一部(内側)に織り込んだカップ状成型保護カバー用穴部分をミシン目 26 に沿って外側に一端折り曲げる。

#### 操作手順②

同図 (b) のように、薬物部 1c のカップ状成型保護カバー 12 を前記カップ状成型保護カバー用穴 21 に組み込み、薬物保持膜保護カバーの内、電極側カバー(平坦カバー) 25 を剥離し、薬物保持膜カバーをつなげる折り軸のミシン目から切り取り、電極側カバー 25 を分離する。

#### 操作手順③

20 電極部 1b の蓋材 9 を剥離し、薬物溶解部 11 をむき出しにする。次に、成型カバーを粘着フィルム用ライナー上に設けた折り軸を含んだミシン目を境に電極側に再び折り返し、カップ状成型保護カバー 12 の薬物保持膜保持用カバー成型加工部 31 を上部から押さえ、カップ内部の薬物保持膜 14 を下に落とし、薬物部と薬物溶解部 11 を互いに位置ずれが無いように接触させ、薬物部の薬物保持膜 14 と薬物溶解部 11 とを接合させる。

#### 操作手順④

30 同図 (c) のように、電流発信部 1a のリード線 32 の先端のコネクター 2' をスライドさせて、電極部 1b に接続する。

#### 操作手順⑤⑥

同図 (d)、(e) のように、使用直前に薬物部のカップ状成型保護カバー 12 及び粘着フィルム用ライナー 8 を剥離する。これにより、そのままの状態で皮膚に適用ができ、治療を開始できる。尚、活性化方法の操作手順はこの限りではなく患者の使用形態により臨機応変に変更可能である。

40 【0090】以上のように、実施例 5 のイオントフォレーシス装置は、薬物部 1c のカップ状成型保護カバー用穴 21 を粘着フィルム用ライナー 8 の内側に組み込む事により、製剤の大きさを小さくする事ができ、取り扱いが一段と容易となる。

【0091】(比較例 1) 図 21 は、比較例 1 に係るイオントフォレーシス装置の概略を示す図であり、(a) は表面図、(b) は内部及び裏面図、(c) は断面図である。比較例 1 は、電極部と薬物部がバックギングを介して一体に設置された装置であり、適用時にヒンジ式に接続された電極部と薬物部のライナー層を剥離し、折り合わせることで活性化されるように構成されている。尚、

(12)

特開平11-239621

21

22

各部の内部構成については、実施例4とほぼ同じである。

【0092】(実験例1) 血中のサーモンカルシトニンの濃度測定

本実験例では、実施例3及び比較例1について以下の内容のものを新たに作製し、使用した。

【0093】実施例4及び比較例1は、銀印刷部(陽極) 2.5 cm<sup>2</sup>に隣接する導電層にクエン酸緩衝液(33 mM, pH 5)を含有した1.5%寒天ゲル1.0 gを充填し、更に塩化銀印刷部(陰極)には、塩化ナトリウム含有ポリビニルアルコール(UF-250 G, ユニチカ製) 1.0 gを充填し、電極部を作製した。また、薬物部は、薬物保持膜(バイオダイナミクス、ボール社製) 3.46 cm<sup>2</sup>にサーモンカルシトニン20 IUを滴下、乾燥により作製した。

【0094】以上のように製造されたイオントフォレーシス装置を実施例4及び比較例1に従い活性化した後、SDラット(体重250 g)の腹部に装着し、ドナー電極を陽極、リファレンス電極を陰極として電流発信部より12 Vのパルス脱分極通電を行った。尚、イオントフォレーシス装置の活性化は、実施例、比較例ともに各男性4人で実施した。経時的にラット頸静脈から採血し、血清を得た。血清中のサーモンカルシトニン濃度をラジオイムノアッセイキット(ペニンシラサーモンカルシトニン定量キット)を用いて測定した。その結果を図22に示した。

【0095】図22の結果では、約5分後のサーモンカルシトニン血中濃度は、実施例4の場合、207.5 ± 10.8 pg/ml(平均値±標準誤差)、比較例1の場合、186.7 ± 5.48 pg/mlの値を示し、更に血中濃度の推移傾向もほぼ同じであり、両者の有意差は見られなかった。しかし、比較例1は、実施例4に比べるとバラツキが多く、薬物部と薬物溶解部との位置合わせの際、比較例の4例中全ての製剤で剥離後の平坦ライナー面に薬液の付着が確認され、活性化時の人為的誤差が、血中濃度に大きく影響している事が判明した。

【0096】この結果より、実施例4の装置は、用時の活性化操作が容易で、かつ正確であるため人為的誤差を極力排除でき、当該薬物の溶解に必要な水分を精度良く薬物層に供給できることを意味している。

【0097】(実験例2) 薬物部含有サーモンカルシトニンの経時安定性評価

実験例1で使用する実施例4及び比較例1について、以下の内容での包装を行い、25℃、65% R. H. 放置条件下でのサーモンカルシトニンの経時安定性を評価した。尚、本実験では、包装材料としてアルミ複合包材(岡田紙業製)、乾燥剤としてオゾ(OZO) 1.0 g(OZO化学製)を使用した。その結果を図23に示した。

【0098】図23の結果より、水を含むしている電極

部を乾燥状態で保持されている薬物部と同一包装した場合、薬物の経時安定性に悪影響を与えることが確認された(図23中比較例1-B)。また、電極部と薬物部の同一包装形態に、乾燥剤を使用した場合、薬物安定性は多少向上したが、4例中1例に6ヶ月放置後に電極部の水分の枯渇が発見された(図23中比較例1-A)。一方、実施例4では、非常に優れた薬物安定性を示した。

【0099】以上より、薬物溶解部と薬物部の一体型の装置では、薬物長期安定性を保証することは、現実的に難しいと判断できる。更に、電極部と薬物部の分離型の装置の場合、乾燥剤の使用も可能であるため、薬物長期安定性は更に向上すると言える。

【0100】以上の結果より、本発明に係るイオントフォレーシス装置による治療は、優れた薬理効果を示し、しかも従来の装置からでは考えられなかった程の患者へのコンプライアンスの向上が実現される。更に、操作面及び機能面においても安全性が十分に配慮されているため、高い信頼性を得ることができる。

【0101】

【発明の効果】本発明によれば、薬物の長期安定性を保証でき、しかも適用時の組み立て操作が容易なイオントフォレーシス装置を得ることができる。

【図面の簡単な説明】

【図1】本発明に係るイオントフォレーシス装置における使用直前の断面図構成を示す図である。

【図2】薬物部の一実施例を示す図で、(a)は薬物保持膜の上面図、(b)は薬物部の上面図、(c)は薬物部の断面図である。

【図3】電流発信部1aの構成例を示す図であり、(a)は表面図、(b)は裏面図、(c)及び(d)は断面図である。

【図4】電極部1bの構成例を示す図であり、(a)は表面図、(b)は内部図、(c)は内面図、(d)は断面図である。

【図5】導電性スナップコネクタ1dの構成例を示す図であり、(a)は表面図、(b)及び(c)は断面図である。

【図6】実施例1のイオントフォレーシス装置の活性化方法を説明するための図である。

【図7】実施例2で用いる薬物部1cを示す図で、(a)は薬物保持膜の上面図、(b)は薬物部の上面図、(c)は薬物部の断面図である。

【図8】実施例2で用いる電極部1bを示す図で、(a)は表面図、(b)は内部図、(c)は内面図、(d)は断面図である。

【図9】実施例2のイオントフォレーシス装置の活性化方法を説明するための図である。

【図10】実施例3で用いる電極部1bを示す図で、(a)は表面図、(b)は内部図、(c)は内面図、(d)は断面図である。

(13)

特開平 11-239621

23

24

【図 11】実施例 3 で用いる薬物部 1 c を示す図で、(a) は薬物保持膜の上面図、(b) は薬物部の上面図、(c) は薬物部の断面図である。

【図 12】実施例 3 で用いる活性化用補助台 1 e を示す図であり、(a) は表面図、(b) は断面図である。

【図 13】実施例 3 のイオントフォーシス装置の活性化方法を説明するための図である。

【図 14】実施例 4 で用いる薬物部 1 c を示す図で、(a) は薬物保持膜の上面図、(b) は薬物部の上面図、(c) は薬物部の断面図である。

【図 15】実施例 4 で用いる電極部 1 b を示す図で、(a) は表面図、(b) は内部図、(c) は内面図、(d) は断面図である。

【図 16】(a) ~ (d) は、実施例 4 のイオントフォーシス装置の活性化方法を説明するための図である。

【図 17】実施例 5 で用いる薬物部 1 c を示す図で、(a) は薬物保持膜の上面図、(b) は薬物部の上面図、(c) は薬物部の断面図である。

【図 18】電流発信部 1 a をリード線 3 2 を介して電極部 1 b に接続する例を示す図である。

【図 19】実施例 5 で用いる電極部 1 b を示す図であり、(a) は表面図、(b) は内部図、(c) は内面図、(d) は断面図である。

【図 20】(a) ~ (e) は、実施例 5 のイオントフォーシス装置の活性化方法を説明するための図である。

【図 21】比較例 1 に係るイオントフォーシス装置の概略を示す図であり、(a) は表面図、(b) は内部及び裏面図、(c) は断面図である。

【図 22】実験例 1 における血清中のサーモンカルシトニン濃度の経時変化を示す図である。

【図 23】実験例 2 における薬物部含有のサーモンカルシトニンの残存率の経時変化を示す図である。

【符号の説明】

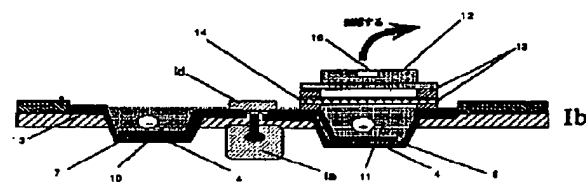
1 a 電流発信部  
1 d スナップコネクター  
1 c 薬物部  
1 b 電極部

\* 1 e 活性化用補助台

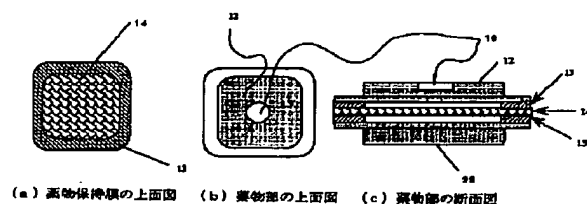
- 1 電流調節スイッチ
- 2 電極端子
- 3 粘着フィルム
- 4 バッキング層
- 5 導電層スナップコネクター用の挿入口
- 6 ドナー電極印刷部
- 7 リファレンス電極印刷部
- 8 粘着フィルム用ライナー
- 9 蓋材
- 10 リファレンス電極側導電層
- 11 ドナー電極側導電層 (薬物溶解部)
- 12 皮膚側カバー (カップ状成型保護カバー)
- 13 薬物部周辺粘着層
- 14 薬物保持膜
- 15 位置合わせ棒挿入穴 (薬物部)
- 16 薬液付与用穴 (薬物保持膜保護カバー)
- 17 電極端子固定台
- 18 電極端子 (スナップコネクター側)
- 19 位置合わせ棒
- 20 電極部収納用スペース
- 21 カップ状成型保護カバー用穴
- 22 粘着層 (カップ状成型保護カバー用穴周辺部)
- 23 粘着層ライナー (カップ状成型保護カバー用穴周辺部)
- 24 カップ状成型保護カバー用穴部分の折り返し用ミシン目
- 25 電極側カバー (薬物保持膜保護カバー)
- 26 埋め込み式カップ状成型保護カバー用穴部分のミシン目
- 27 カップ状成型保護カバー収納スペース用枠
- 28 位置合わせ用カバー成型加工部
- 29 位置合わせ用カバー成型加工部用穴
- 30 薬物保持膜保護カバー接続用ミシン目
- 31 薬物保持膜保持用カバー成型加工部
- 32 リード線

\*

【図 1】



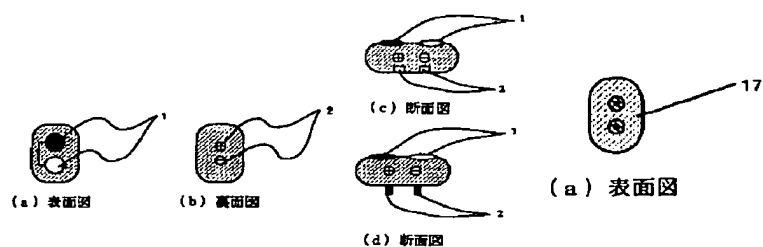
【図 2】



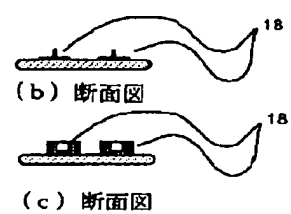
(14)

特開平11-239621

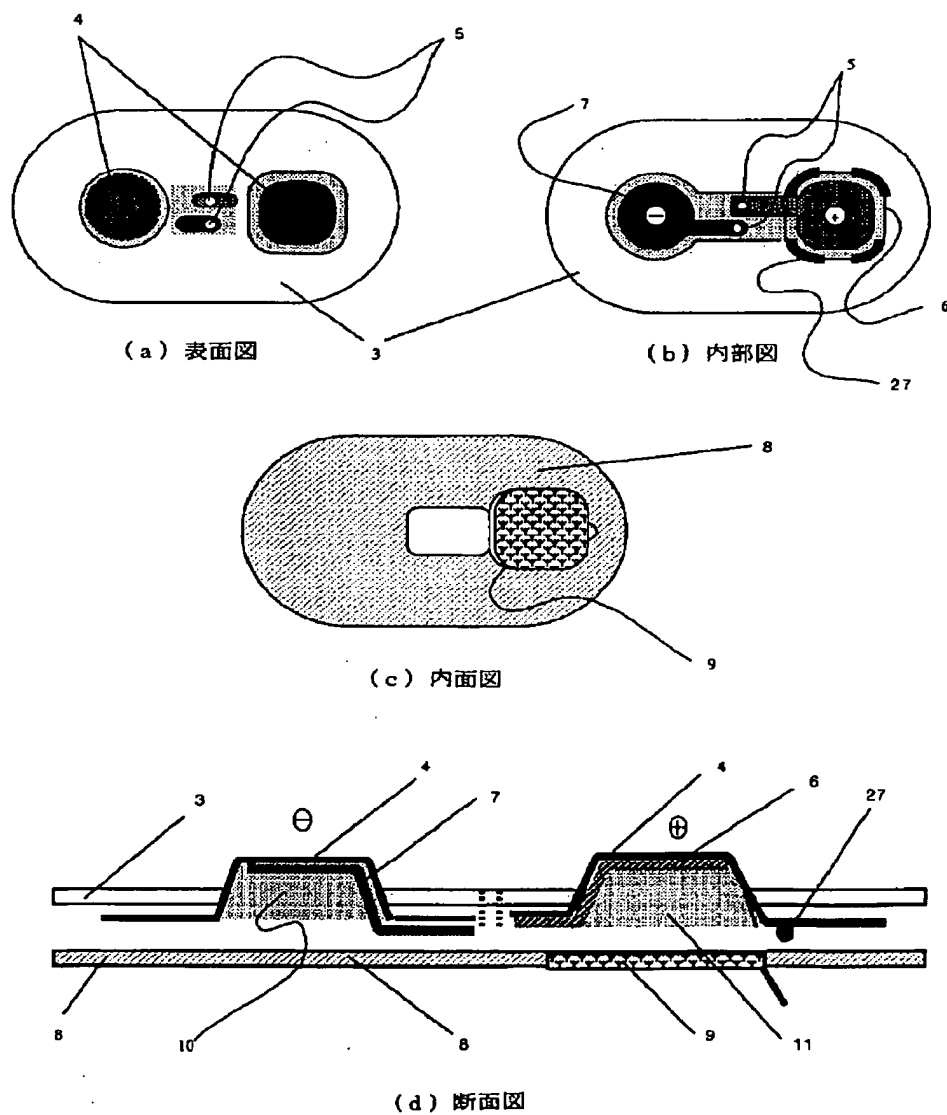
【図3】



【図5】

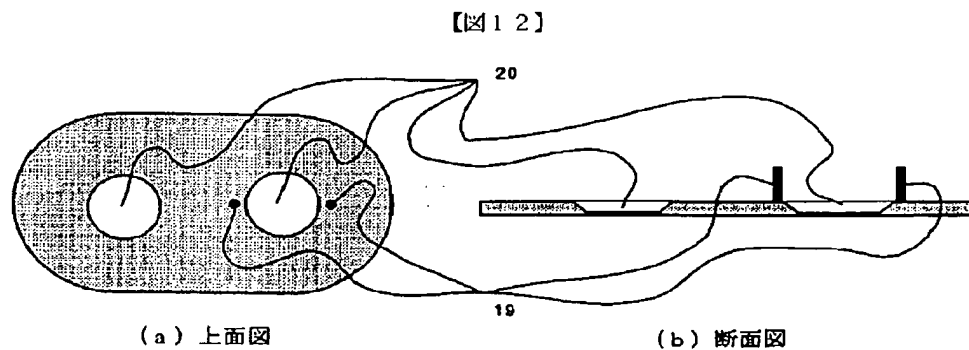
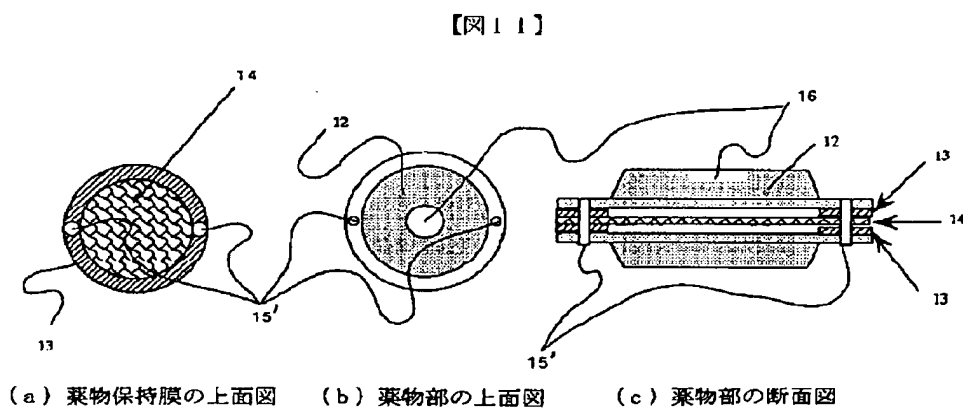
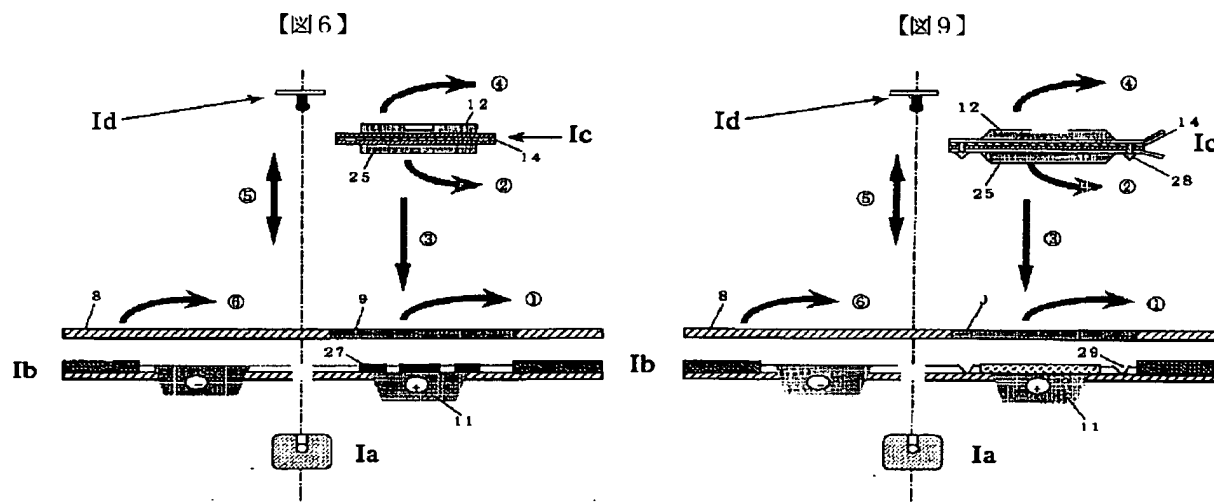


【図4】



(15)

特開平11-239621

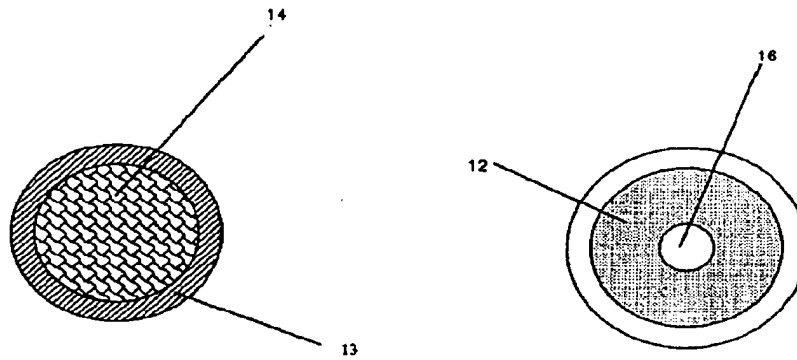




(16)

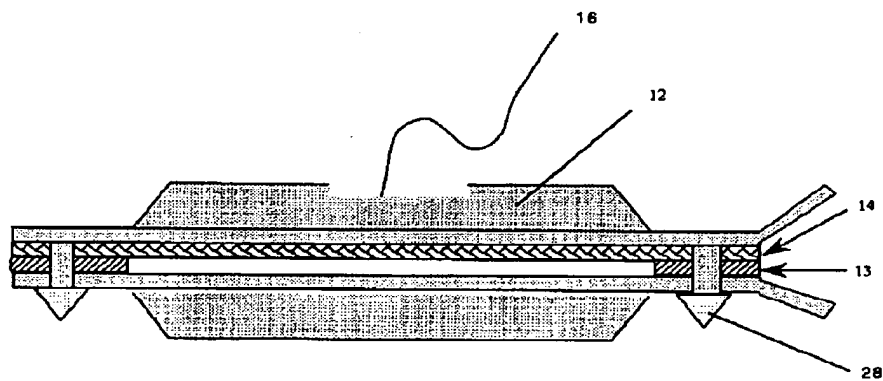
特開平 11-239621

【図 7】



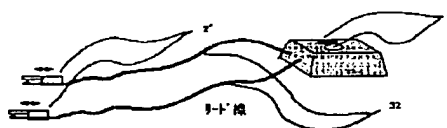
(a) 薬物保持膜の上面図

(b) 薬物部の上面図



(c) 薬物部の断面図

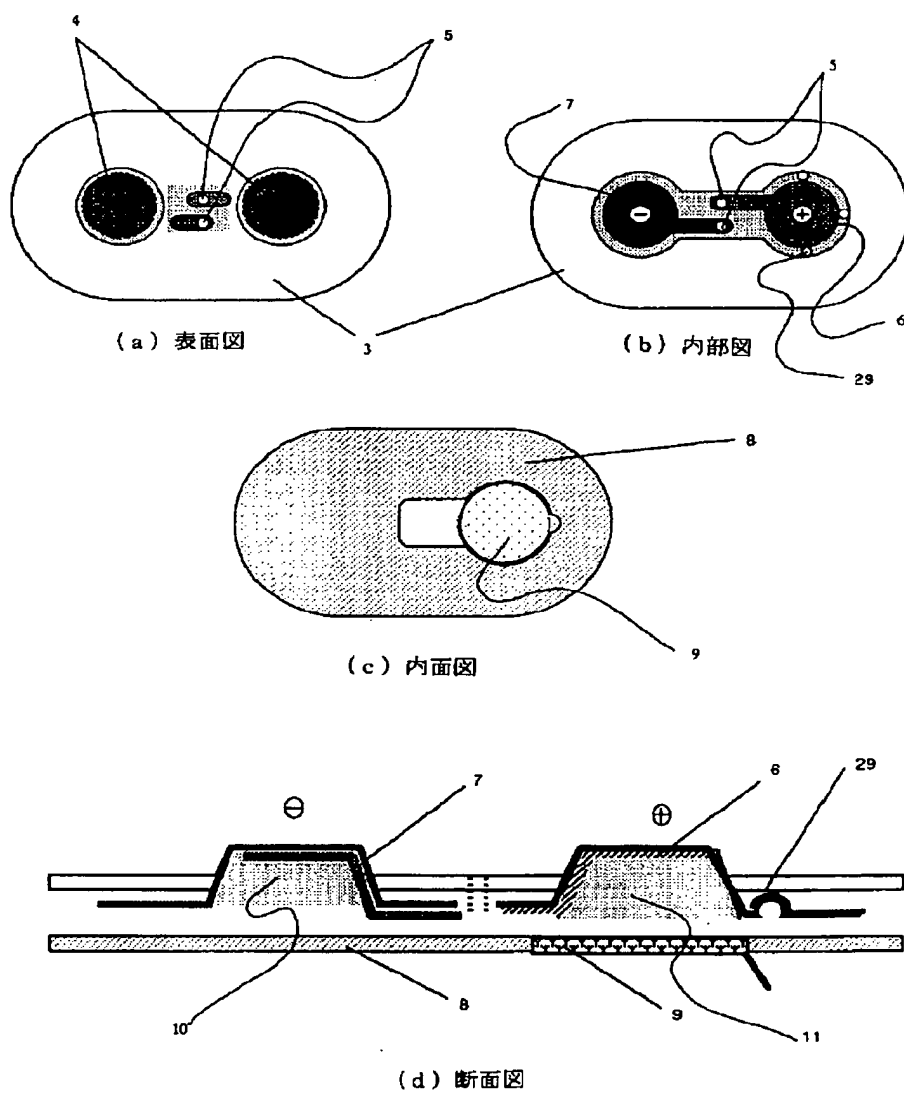
【図 18】



(17)

特開平 1 1 - 2 3 9 6 2 1

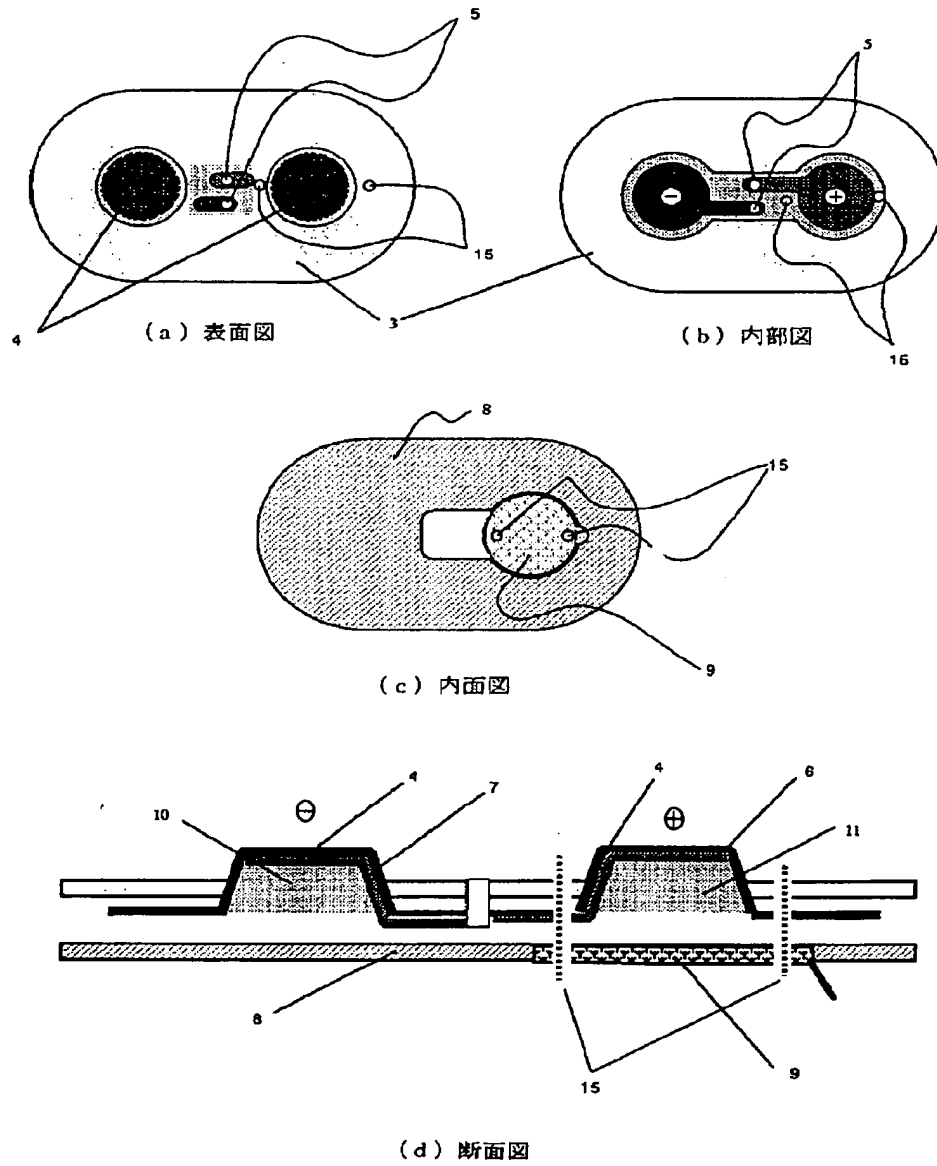
【凶8】



(18)

特開平11-239621

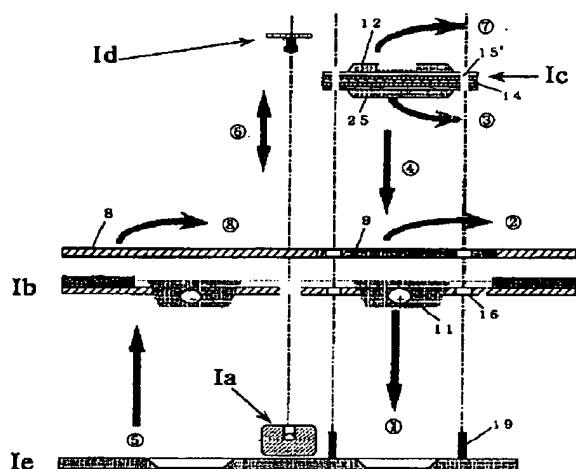
【図10】



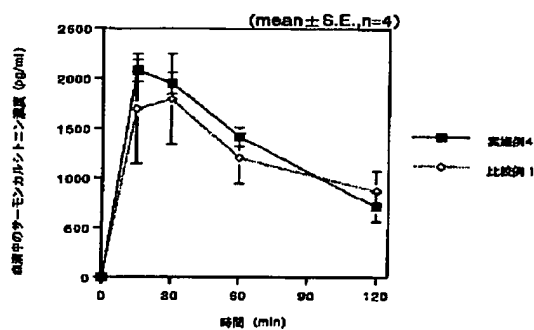
(19)

特開平 11-239621

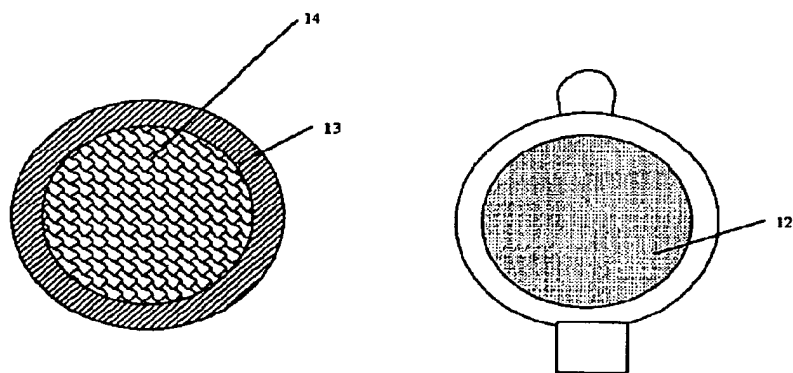
【図13】



【図22】

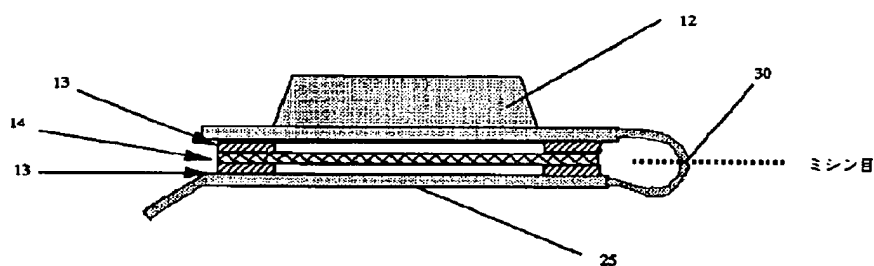


【図14】



(a) 薬物保持膜の上面図

(b) 薬物部の上面図

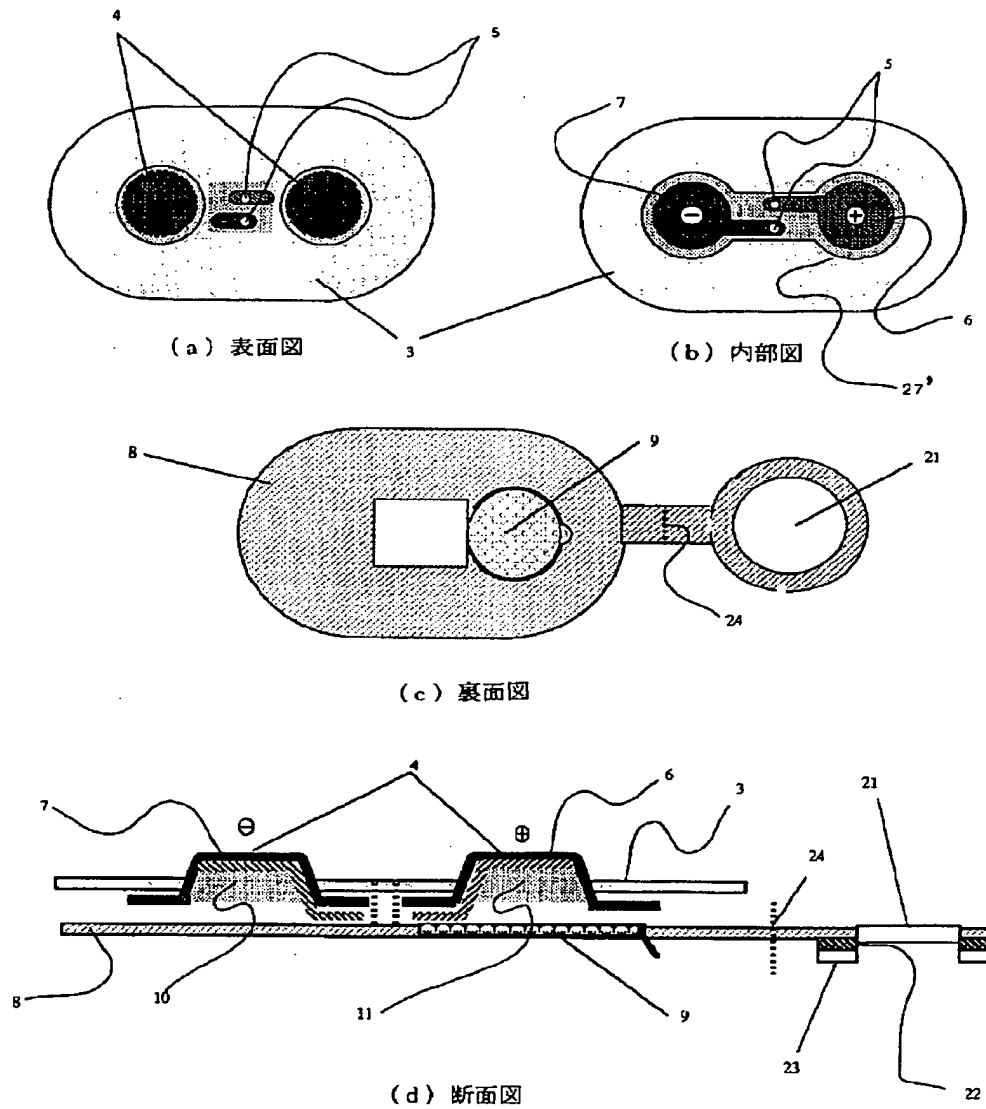


(c) 薬物部の断面図

(20)

特開平 11-239621

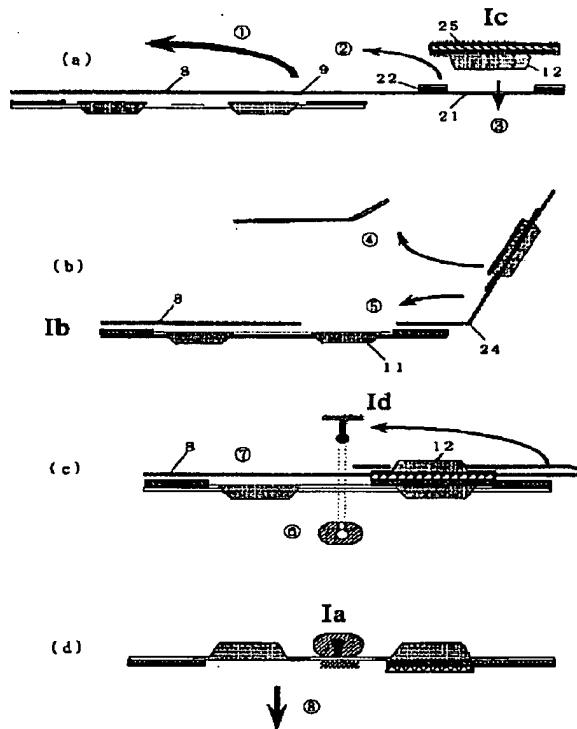
【図15】



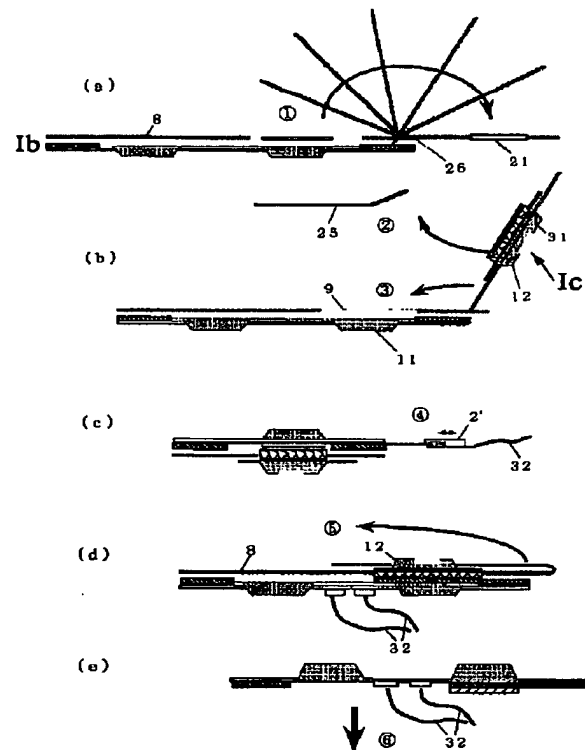
(21)

特開平11-239621

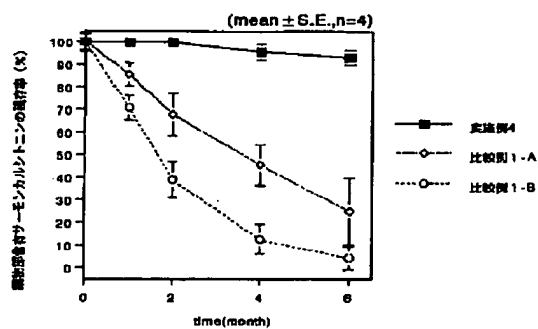
【図16】



【図20】



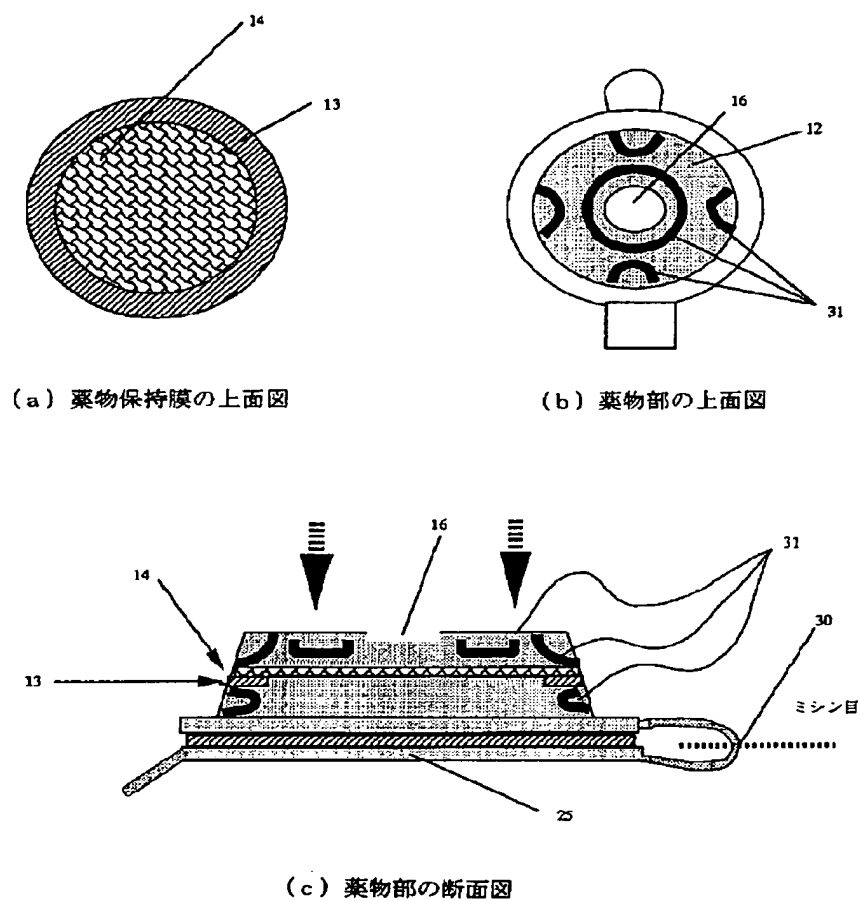
【図23】



(22)

特開平11-239621

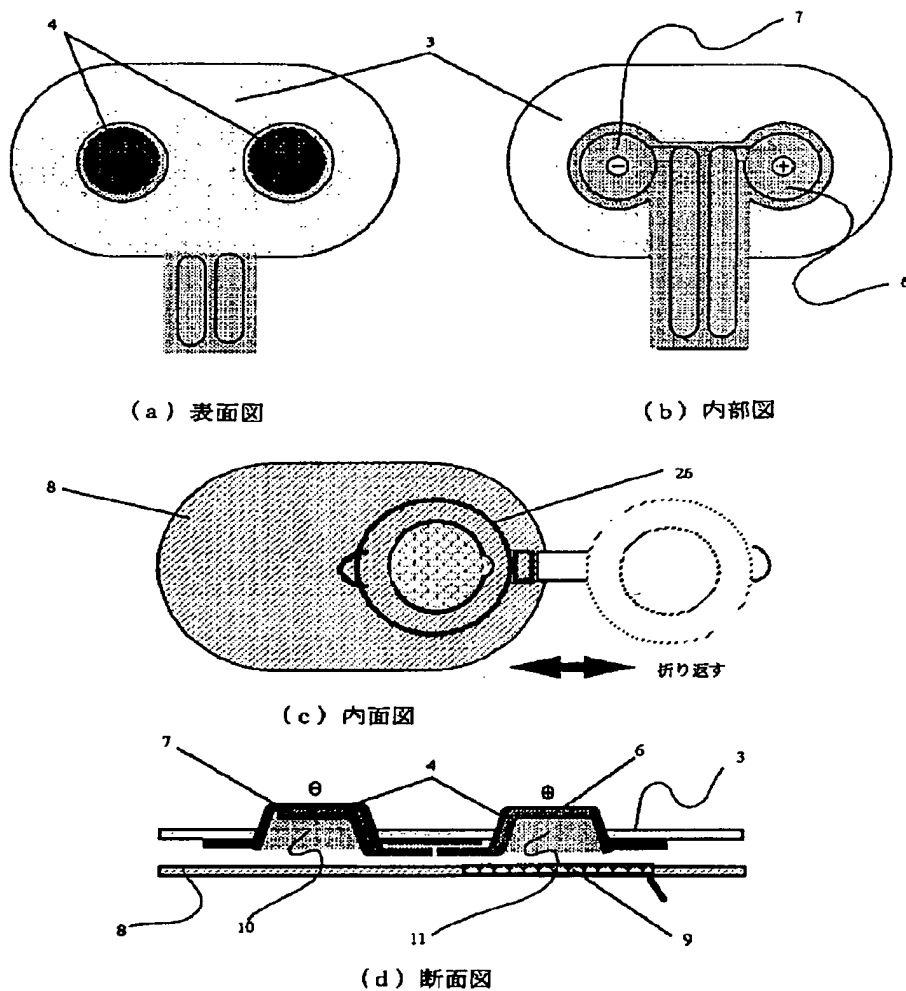
【図17】



(23)

特開平11-239621

【図19】

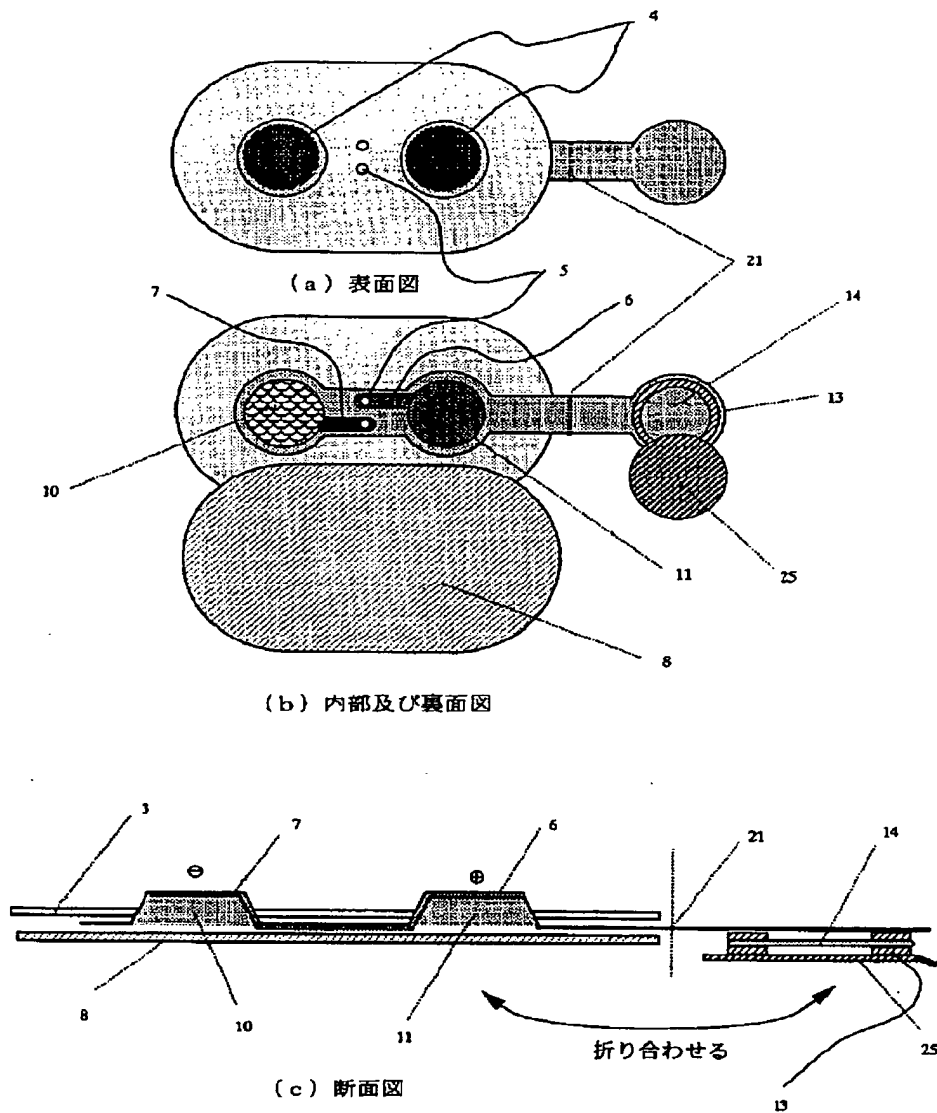




(24)

特開平 11-239621

【図 21】



フロントページの続き

(72)発明者 肥後 成人  
 茨城県つくば市観音台1-25-11 久光製  
 薬株式会社筑波研究所内